



Pontificia Universidad
Católica del Ecuador | Sede
Ambato

ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR

Tema:

**ALTERACIONES RESPIRATORIAS CRÓNICAS EN SOBREVIVIENTES DE
COVID 19. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Proyecto de investigación previo a la obtención del título de Médica General

Línea de investigación:

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL.

Autora:

Camila Beatriz Alvarez Hernández

Directora:

Esp. Gabriela Dayci Vela Arias

Ambato – Ecuador

Marzo 2026

DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD

Yo: **CAMILA BEATRIZ ALVAREZ HERNÁNDEZ**, con cédula de ciudadanía **1804888723**, autora del trabajo de titulación intitulado: "ALTERACIONES RESPIRATORIAS CRÓNICAS EN SOBREVIVIENTES DE COVID 19. REVISIÓN SISTEMÁTICA", previo a la obtención del título profesional de **MÉDICA GENERAL**, en la escuela de **SALUD Y BIENESTAR**.

1. Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.
2. Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través del sitio web de la Biblioteca de la PUCE Ambato, el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de la Universidad.

Ambato, marzo 2026


Camila Beatriz Alvarez Hernández
CC. 1804888723

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR
SEDE AMBATO
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO

Tema:

ALTERACIONES RESPIRATORIAS CRÓNICAS EN SOBREVIVIENTES DE
COVID 19. REVISIÓN SISTEMÁTICA

Línea de investigación:

VIDA DIGNA Y SALUD INTEGRAL.

Autora:

Camila Beatriz Alvarez Hernández

Gabriela Dayci Vela Arias, Dra. Esp.

CC. 0401058813

CALIFICADOR

f. 

Luis Francisco Llerena Freire, Méd. Esp.

CALIFICADOR

f. 

Luis Gabriel Sánchez Reyes, Méd. Esp.

CALIFICADOR

f. 

Freddy Patricio Mayorga Valle, Dr. Esp.

DIRECTOR ESCUELA DE SALUD Y BIENESTAR

f. 

Diego Gonzalo Coca Chanalata, Dr. Mg.

PROSECRETARIO PUCE AMBATO

f. 


Ambato – Ecuador

Marzo 2026

DEDICATORIA

Esta tesis está dedicada a toda mi familia, que me acompañó a lo largo de este camino; sus consejos y su apoyo me han permitido llegar a donde hoy me encuentro. Cada uno de mis logros está dedicado, especialmente, a la persona que me enseñó gran parte de lo que hoy me convierte en quien soy: mi madre, quien confió en mí desde siempre y respaldó cada una de mis decisiones; sin ella, nada de esto habría sido posible.

Asimismo, a la persona que estuvo a mi lado en cada momento en el que dudé de mí, recordándome siempre que era capaz de continuar y de alcanzar mis objetivos.

Camila Alvarez

RESUMEN

COVID-19 puede causar secuelas respiratorias a largo plazo que persisten más allá de la fase aguda y deterioran la funcionalidad y la calidad de vida. Esta revisión sistemática sintetizó la evidencia sobre las manifestaciones respiratorias posteriores a la infección por SARS-CoV-2 en adultos, su evolución en el tiempo y factores de riesgo asociados. Se incluyeron estudios con seguimiento postagudo que evaluaron síntomas y desenlaces respiratorios, incluyendo pruebas de función pulmonar y hallazgos en imágenes.

La disnea y la tos persistente fueron los síntomas más reportados, a menudo con menor tolerancia al ejercicio. Las evaluaciones objetivas mostraron con frecuencia disminución de la capacidad de difusión, patrones restrictivos ocasionales y anomalías residuales en imágenes como opacidades en vidrio deslustrado, reticulación o cambios tipo fibróticos, especialmente en pacientes previamente hospitalizados. La persistencia del deterioro se asoció con gravedad inicial, comorbilidades y reinfecciones. Estos hallazgos respaldan seguimiento estructurado, atención integral y la rehabilitación pulmonar.

Palabras clave: covid-19, post-covid-19, secuelas, largo plazo, disnea, epoc.

ABSTRACT

COVID-19 can cause long-term respiratory sequelae that persist beyond the acute phase and impair functionality and quality of life. This systematic review synthesized the evidence on post-SARS-CoV-2 infection respiratory manifestations in adults, their evolution over time, and associated risk factors. Studies with post-acute follow-up that evaluated respiratory symptoms and outcomes, including pulmonary function tests and imaging findings, were included.

Dyspnea and persistent cough were the most commonly reported symptoms, often with reduced exercise tolerance. Objective assessments frequently showed decreased diffusion capacity, occasional restrictive patterns, and residual imaging abnormalities such as ground-glass opacities, reticular patterns, or fibrotic changes, especially in previously hospitalized patients. Persistent impairment was associated with initial severity, comorbidities, and reinfections. These findings support structured follow-up, comprehensive care, and pulmonary rehabilitation.

Keywords: *covid-19, post-covid-19 condition, sequelae, long-term effects, dyspnea, chronic obstructive pulmonary disease.*

ÍNDICE GENERAL DE CONTENIDOS

| | |
|---|-----|
| DECLARACIÓN DE AUTENTICIDAD Y RESPONSABILIDAD | ii |
| APROBACIÓN DEL TRIBUNAL DE GRADO | iii |
| DEDICATORIA | iv |
| RESUMEN | v |
| ABSTRACT | vi |
| INTRODUCCIÓN | 1 |
| CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA | 8 |
| 1.1. Fisiopatología | 8 |
| 1.2. Epidemiología..... | 12 |
| 1.3. Etiología | 18 |
| CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO | 21 |
| 2.1. Enfoque y diseño del estudio | 21 |
| 2.2. Marco PICO de la revisión..... | 22 |
| 2.3. Criterios de elegibilidad | 23 |
| 2.4. Fuentes de información y estrategia de búsqueda | 25 |
| CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN..... | 30 |
| 3.1. Tos persistente | 30 |
| 3.2. Disnea | 34 |
| 3.3. Anosmia e hiposmia | 42 |
| 3.4. Complicación estructural principal: fibrosis pulmonar pos-COVID-19 | 49 |
| CONCLUSIONES..... | 82 |
| RECOMENDACIONES | 84 |

ÍNDICE DE GRÁFICOS

| | |
|--|----|
| Gráfico 1. Diagrama de flujo PRISMA..... | 29 |
|--|----|

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

| | |
|--|----|
| Ilustración 1. Cambios en la TC torácica tras el ingreso hospitalario por COVID-19 aguda | 80 |
| Ilustración 2. Evolución imagenológica de paciente post-covid 19..... | 81 |

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2, ha constituido uno de los mayores desafíos sanitarios de la historia contemporánea, tanto por la magnitud de la transmisión comunitaria como por su impacto social, económico y en los sistemas de salud. Desde la detección de los primeros casos en Wuhan (China), la infección se ha propagado por todos los continentes, con cientos de millones de contagios y millones de defunciones notificadas, generando una reorganización profunda de los servicios sanitarios y una sobrecarga asistencial sin precedentes (Gissell et al., n.d.; Pavli et al., 2021). En la fase inicial de la pandemia, la atención se centró fundamentalmente en la prevención de la transmisión, el manejo de la fase aguda y la reducción de la mortalidad, especialmente mediante estrategias de aislamiento, tratamientos de soporte, incorporación de terapias antivirales y despliegue masivo de campañas de vacunación (Pavli et al., 2021). Sin embargo, con el paso del tiempo se puso en manifiesto que un número considerable de personas continuaba presentando síntomas y limitaciones funcionales, semanas o meses después de la infección aguda, aun cuando el virus ya no era detectable, lo que dio lugar al reconocimiento de un nuevo cuadro clínico: el denominado síndrome post-COVID o “long COVID” (Gissell et al., n.d.; Martínez et al., 2025; Pavli et al., 2021).

El síndrome post-COVID se entiende, de forma general, como la persistencia de síntomas o la aparición de nuevas manifestaciones clínicas tras una infección confirmada por SARS-CoV-2, más allá del curso esperado de la enfermedad aguda y sin que exista una explicación alternativa más plausible (Gissell et al., n.d.; Pavli et al., 2021). Diversos marcos conceptuales han propuesto una delimitación temporal para este cuadro. En la práctica clínica, se describe el “COVID-19 sintomático en curso” cuando las manifestaciones persisten entre las 4 y 12 semanas posteriores al inicio de la infección, y se reserva el término “síndrome post-COVID-19” o “COVID persistente” para los síntomas que se mantienen más allá de las 12 semanas (Gissell et al., n.d.). Estas definiciones, inspiradas en recomendaciones como las del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y adoptadas por múltiples grupos de trabajo, han permitido homogeneizar

el diagnóstico y facilitar la comunicación entre profesionales y pacientes, así como la comparación entre estudios (Gissell et al., n.d.; Pavli et al., 2021).

Desde la perspectiva epidemiológica, la frecuencia del síndrome post-COVID es considerable y constituye un problema emergente de salud pública. Se estima que entre el 10% y el 35% de las personas con infección por SARS-CoV-2 desarrollan síntomas persistentes más allá de las tres semanas, mientras que en el contexto de pacientes hospitalizados la proporción de quienes presentan secuelas post-agudas puede aproximarse al 80% (Pavli et al., 2021). Estos datos ponen de relieve que, más allá de la fase aguda, la COVID-19 deja una “segunda ola” de morbilidad crónica, con implicaciones directas sobre la demanda asistencial, la organización de servicios de seguimiento y rehabilitación, y la planificación de recursos humanos y materiales, especialmente en el primer nivel de atención (Gissell et al., n.d.; Pavli et al., 2021).

El perfil clínico del síndrome post-COVID es heterogéneo y multisistémico. El síntoma más frecuente es la disnea residual, tos persistente y la persistencia de disfunción olfatoria y gustativa (Pavli et al., 2021). De forma concordante, varios estudios señalan que las manifestaciones más habituales incluyen disnea, mialgias, cefalea, trastornos del sueño, deterioro cognitivo subjetivo (“niebla mental”), opresión torácica, palpitaciones, alteraciones del ánimo, síntomas compatibles con trastorno de estrés postraumático y anosmia/disgeusia persistentes, entre otros (Gissell et al., n.d.). Este conjunto de manifestaciones involucra múltiples sistemas orgánicos, como el respiratorio, cardiovascular, neurológico, musculoesquelético, gastrointestinal y endocrino, lo que refuerza la necesidad de un abordaje integral y multidisciplinario, del cual en este estudio se delimito al sistema respiratorio.

La evidencia disponible indica que el impacto del síndrome post-COVID no se limita a la esfera clínica, sino que tiene consecuencias significativas sobre la funcionalidad y la calidad de vida. La disnea de esfuerzo y las alteraciones neurocognitivas se han asociado con dificultades para retomar las actividades de la vida diaria, el trabajo y los roles sociales previos, generando ausentismo laboral, disminución del rendimiento y afectación del bienestar global (Gissell et al., n.d.;

Martínez et al., 2025; Pavli et al., 2021). Se destaca que varios pacientes refieren limitaciones persistentes meses después de la infección, con fluctuaciones en la intensidad de los síntomas y episodios de recaída tras esfuerzos físicos o mentales, lo que contribuye a la cronificación del cuadro y a la sensación de incertidumbre sobre la evolución futura (Gissell et al., n.d.).

En los primeros estudios, el conocimiento sobre el síndrome post-COVID se basó fundamentalmente en series de casos y cohortes de pacientes hospitalizados, a menudo con cuadros graves que requirieron ingreso en unidades de cuidados intensivos. Este enfoque permitió identificar secuelas significativas, como alteraciones respiratorias persistentes, daño miocárdico, complicaciones tromboembólicas y trastornos neuropsiquiátricos (Pavli et al., 2021). No obstante, este énfasis en los casos graves dejó relativamente menos explorada la situación de la población general que cursó la infección de forma leve o moderada y fue manejada en el ámbito ambulatorio o de atención primaria. Con el avance de la pandemia, se ha observado en la evolución de esta que también en estos grupos se documentan síntomas persistentes, aunque con perfiles y trayectorias posiblemente diferentes, lo que plantea la necesidad de caracterizar mejor la magnitud y el patrón de la sintomatología post-COVID en distintos escenarios asistenciales (Gissell et al., n.d.; Martínez et al., 2025; Pavli et al., 2021).

En este contexto, adquiere un valor especial la evidencia procedente de estudios de seguimiento de largo plazo en atención primaria. Investigaciones realizadas en centros de salud de Málaga (España), ofrece una aproximación particularmente relevante al analizar la persistencia de síntomas hasta dos años después de la primo-infección por SARS-CoV-2 (Martínez et al., 2025). En dicha investigación, integrada por pacientes adultos con infección confirmada, se observó que el 32,36% presentó COVID persistente en algún momento del seguimiento, y que aproximadamente un 23% continuaba con síntomas al cabo de dos años. Los síntomas predominantes fueron la astenia y las alteraciones olfatorias y gustativas, y la percepción global de salud referida por los pacientes con COVID persistente fue claramente inferior en comparación con quienes no presentaban síntomas prolongados (3). Estos hallazgos confirman que el síndrome post-COVID puede

comportarse como una condición de curso crónico en una proporción no despreciable de sujetos y que su impacto sobre la calidad de vida se mantiene a muy largo plazo.

Además de cuantificar la frecuencia y persistencia de los síntomas, los estudios identifican factores asociados a un mayor riesgo de COVID persistente, como la mayor gravedad de la infección inicial, la menor edad y la existencia de reinfecciones; al mismo tiempo, evidencia una peor puntuación en escalas de calidad de vida en quienes cursan con síntomas prolongados (Martínez et al., 2025). Estos datos aportan elementos pronósticos útiles para la práctica clínica: permiten identificar subgrupos de pacientes que requieren un seguimiento más estrecho y una intervención más intensiva, y al mismo tiempo subrayan la necesidad de diseñar estrategias de rehabilitación y apoyo psicosocial adaptadas al contexto de la atención primaria (Gissell et al., n.d.; Martínez et al., 2025; Pavli et al., 2021).

Las bases fisiopatológicas del síndrome post-COVID permanecen en estudio y parecen ser multifactoriales. Se plantea que el cuadro podría derivar de una combinación de respuesta inflamatoria persistente, disfunción inmunitaria, daño tisular residual, fenómenos de autoinmunidad, alteraciones microvasculares y efectos psicosociales asociados a la experiencia de la enfermedad aguda y la pandemia (Pavli et al., 2021). Galarza Vera et al. añaden que la expresión de receptores ACE-2 en múltiples órganos, la inflamación sistémica crónica, las alteraciones de la microbiota intestinal, los cambios hormonales (incluyendo disfunción tiroidea) y la desregulación neuroinmunológica pueden contribuir a la perpetuación de los síntomas (Gissell et al., n.d.). Asimismo, se ha sugerido que la fatiga crónica post-COVID podría guardar relación con la disfunción del sistema glinfático, la activación prolongada de vías inflamatorias y el estrés prolongado, en interacción con factores de vulnerabilidad individuales (Gissell et al., n.d.). Aunque aún no existe un modelo fisiopatológico único, la convergencia de estos mecanismos refuerza la idea de que el síndrome post-COVID constituye un síndrome complejo, en la interfaz entre las dimensiones biológica, psicológica y social.

Desde el punto de vista conceptual, resulta útil distinguir entre “síndrome post-COVID-19” y otras situaciones relacionadas. El término “COVID prolongado” o “long COVID” es empleado a menudo por pacientes y medios de comunicación como sinónimo amplio de cualquier sintomatología persistente tras la infección por SARS-CoV-2, mientras que en la literatura científica se tiende a reservar “síndrome post-COVID-19” para aquellos cuadros que cumplen criterios temporales y clínicos más específicos (Gissell et al., n.d.; Pavli et al., 2021). Otras nociones relevantes son “COVID-19 sintomático en curso” (síntomas entre las 4 y 12 semanas), “secuela post-UCI” (síndrome post-cuidados intensivos) en quienes requirieron soporte vital avanzado, y “síndrome postviral” como categoría más general (Gissell et al., n.d.). Para los fines de este trabajo, se considera síndrome post-COVID-19 a la presencia de síntomas nuevos, recurrencia o persistencia de síntomas relacionados con la COVID-19 más allá de las 12 semanas desde el inicio de la infección, no explicados por diagnósticos alternativos más probables (Gissell et al., n.d.; Martínez et al., 2025; Pavli et al., 2021).

En este marco, el problema de investigación puede sintetizarse de la siguiente manera: a pesar del reconocimiento creciente del síndrome post-COVID-19 como entidad clínica, persisten incertidumbres significativas respecto a la verdadera frecuencia, el perfil clínico predominante, la duración de los síntomas y los factores que condicionan su persistencia y severidad, especialmente en la población adulta atendida fuera del ámbito hospitalario y en contextos de atención primaria (Gissell et al., n.d.; Martínez et al., 2025; Pavli et al., 2021). La información disponible es heterogénea, con variabilidad en las definiciones utilizadas, los instrumentos de medición, los periodos de seguimiento y las características de las poblaciones estudiadas. Esta heterogeneidad dificulta la estimación precisa de la carga de enfermedad y limita la capacidad de los sistemas sanitarios para planificar recursos, diseñar circuitos de atención y establecer estrategias de seguimiento y rehabilitación adaptadas a las necesidades reales de las personas afectadas.

La brecha de conocimiento se expresa, por tanto, en varios niveles. En primer lugar, se requiere una mejor caracterización de las manifestaciones clínicas más frecuentes del síndrome post-COVID-19 en población adulta, considerando tanto

síntomas físicos (fatiga, disnea, dolor torácico, alteraciones sensoriales) como neurocognitivos y emocionales (trastornos del sueño, deterioro de la memoria, ansiedad, depresión) (Gissell et al., n.d.; Pavli et al., 2021). En segundo lugar, es necesario estimar con mayor precisión la frecuencia y la trayectoria temporal de estos síntomas en distintos horizontes de seguimiento (3, 6, 12, 24 meses), particularmente en escenarios de atención primaria donde se atiende la mayoría de los casos que no requirieron hospitalización (Gissell et al., n.d.; Martínez et al., 2025; Pavli et al., 2021). En tercer lugar, sigue siendo insuficiente la comprensión de los factores pronósticos clínicos, sociodemográficos y relacionados con la infección (gravedad inicial, reinfecciones, comorbilidades) que se asocian con la persistencia de síntomas y con el deterioro de la calidad de vida (Martínez et al., 2025). Por último, se dispone de información limitada sobre el impacto global del síndrome post-COVID-19 en la funcionalidad y el uso de recursos sanitarios, lo que dificulta dimensionar sus implicaciones a largo plazo para los sistemas de salud y la sociedad.

La relevancia clínica, epidemiológica y social de este problema justifica la necesidad de estudios que analicen de manera rigurosa y sistemática el síndrome post-COVID-19. Profundizar en la descripción de sus manifestaciones clínicas más frecuentes, su frecuencia y duración, así como en sus repercusiones sobre la calidad de vida, permitirá mejorar el reconocimiento temprano del cuadro, orientar el diseño de consultas específicas, optimizar los circuitos de derivación entre niveles de atención y fundamentar la planificación de programas de rehabilitación y apoyo integral (Gissell et al., n.d.; Martínez et al., 2025; Pavli et al., 2021). Desde una perspectiva de salud pública, disponer de estimaciones más precisas sobre la carga de síndrome post-COVID-19 en la población adulta contribuirá a dimensionar el impacto de la pandemia más allá de la mortalidad inmediata y a reconocer la “columna de secuelas” que seguirá afectando a los sistemas sanitarios en los próximos años.

En cuanto al alcance y delimitaciones, este trabajo se centra en el síndrome post-COVID-19 en personas adultas, considerando los síntomas y secuelas clínicas que persisten o aparecen después de la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2.

No se abordan en detalle las manifestaciones pediátricas ni las complicaciones exclusivas del embarazo, dado que estos grupos presentan particularidades fisiopatológicas y clínicas que merecen análisis específicos. Del mismo modo, se prioriza el estudio de manifestaciones clínicas y de calidad de vida, mientras que los aspectos estrictamente económicos, laborales o legales derivados del síndrome post-COVID-19 quedan fuera del foco principal, aunque se reconocen como áreas de interés para futuras investigaciones. El periodo de interés abarca la era pos-emergencia de la COVID-19, a partir de la acumulación de evidencia sobre síntomas persistentes, con especial énfasis en los estudios que aportan seguimiento de medio y largo plazo (≥ 12 meses) (Gissell et al., n.d.; Martínez et al., 2025; Pavli et al., 2021).

Objetivo general

Describir las secuelas respiratorias del síndrome post COVID-19 a largo plazo en pacientes adultos post COVID-19 mediante una revisión sistemática de la literatura científica, para determinar su repercusión clínica y funcional.

Objetivos específicos

1. Determinar los principales síntomas respiratorios persistentes en pacientes post COVID-19 mediante la síntesis de estudios clínicos publicados, caracterizando su frecuencia y severidad.
2. Identificar los factores clínicos asociados a un mayor riesgo de complicaciones pulmonares post COVID-19 mediante la revisión de investigaciones que evalúan comorbilidades, gravedad del cuadro agudo y necesidad de soporte ventilatorio, con el fin de reconocer los grupos más vulnerables.
3. Evaluar las estrategias diagnósticas empleadas en el seguimiento de pacientes post COVID-19, analizando las pruebas de función pulmonar y los estudios de imagen torácica reportados en la literatura científica, para determinar su utilidad clínica y pronóstica.

CAPÍTULO I. ESTADO DEL ARTE Y LA PRÁCTICA

Definición de COVID 19

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus SARS-CoV-2, fue identificada por primera vez en Wuhan, China, en diciembre del 2019 desde ese punto los casos se duplicaron de manera exponencial hasta que diseminó hacia todo el mundo.(Alves Cunha et al., 2020) Es un virus agudo y los casos iniciales se manifestaron como neumonías atípicas de etiología desconocida, lo que motivó la alerta internacional. En enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote como una emergencia de salud pública de importancia internacional y, en marzo del mismo año, como una pandemia.

Este virus se transmite por contacto con gotas *flugges* respiratorias o superficies que hayan sido expuestas a las mismas y consta de un periodo de incubación de 2 a 14 días, entre los días 5-6 pueden presentarse la sintomatología y a las 2 semanas se da la resolución total de un caso leve.

1.1. Fisiopatología

Estructura viral

Es importante mencionar que este virus pertenece a la familia de los viejos virus del coronavirus cuyas cepas son responsables de la gripe común que ha ido mutando a lo largo de los años.

Este tipo de coronavirus presenta un tamaño que puede variar entre los 80 a 120nm de diámetro, se ve envuelto en esféricos o pleomórficos que contiene un ARN como genoma. En la superficie se identifica la glicoproteína spike (S), posee dímeros de proteínas hemaglutinina-esterasa. En la envoltura viral se pueden destacar dos proteínas: proteína M y proteína E, esta segunda se identifica por su carácter hidrofóbico.

El genoma de este virus está constituido por ARN de cadena simple, no segmentado y de polaridad positiva cargado con alrededor entre 27 a 32 kilobases en donde se codifican 16 proteínas no estructurales, el ARN se encuentra unido a una proteína estructural denominada proteína N (nucleoproteína) para evitar la desintegración del genoma.

El principio de la infección por SARS-COV-2 se acopla a las células del epitelio nasal, bronquial y de neumocitos, por medio de la proteína S (spike) la cual se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina-2. Posterior a ello la serin-proteasa transmembrana tipo 2 que se expresa en las células del hospedador, facilitando la captación por medio de adherencia al ACE2 y activando la proteína S de SARS-COV-2 la cual es la mediadora de la entrada del virus a la célula hospedadora (Cruz-Durán & Fernández-Garza, 2021). Las proteínas TMPRSS2 y ACE2 se expresan en las células del hospedador, principalmente en los celulares epiteliales alveolares tipo II, células pequeñas del intestino, células del parénquima pulmonar, neuronas y glía, endotelio vascular, entre otras (Cruz-Durán & Fernández-Garza, 2021).

La fisiopatología de este virus es similar a la influenza con la diferencia de que la SARS-COV-2 causa linfopenia debido a la afección que presenta en los linfocitos T. Posterior a que el virus ingrese a la célula y entra al citosol, inicia la replicación del genoma de ARN, la replicación codifica dos porciones llamadas ORF open Reading Frame por sus siglas en inglés que expresan poliproteínas coterminales, para expresar estas proteínas el virus utiliza una secuencia determinada en la cadena de aminoácidos y un pseudonudo de ARN, a partir del cual el genoma del virus comienza a replicarse. (Cruz-Durán & Fernández-Garza, 2021).

Este virus presenta dos procesos fisiopatológicos interrelacionados que se distribuye de la siguiente manera:

Efecto citopático directo resultado de la infección viral, predominante en las primeras etapas de la enfermedad (Alves Cunha et al., 2020).

Respuesta inflamatoria no regulada del huésped, que predomina en las últimas etapas.

Lo que estas dos etapas hacen que se traduzca fenotípicamente a 3 etapas de la enfermedad: Estadio I (fase temprana): es el resultado de la replicación viral que condiciona el efecto citopático directo y la activación de la respuesta inmune innata, y se caracteriza por la estabilidad clínica con síntomas leves (p. ej., tos, fiebre, astenia, dolor de cabeza, mialgia) asociados con linfopenia y elevación de d- α -dímeros y LDH; b) Estadio II (fase pulmonar): resulta de la activación de la respuesta inmune adaptativa que resulta en una reducción de la viremia, pero inicia una cascada inflamatoria capaz de causar daño tisular, y se caracteriza por un empeoramiento de la afección respiratoria (con disnea) que puede condicionar la insuficiencia respiratoria aguda asociada con empeoramiento de linfopenia y elevación moderada de PCR y transaminasas; c) Estadio III (fase hiperinflamatoria), caracterizado por insuficiencia multiorgánica fulminante con empeoramiento frecuente del compromiso pulmonar, resultado de una respuesta inmune no regulada que condiciona un síndrome de tormenta de citoquinas. Este síndrome, que recuerda a la linfocitosis hemofagocítica secundaria, es potencialmente identificado por HScore (Alves Cunha et al., 2020).

Afección al sistema respiratorio

Debido a que el COVID 19 (SARS-COV-2) se transmite vía aire o gotas microscópicas se espera que presente geotropismo por tejidos de las vías respiratorias tanto bajas como altas, este proceso está mediado por la expresión de ACE2 presente en los tejidos esta infección consta de tres fase.(Manta & Sarkisian, 2022) La primera sucede en la cavidad nasofaríngea, infectando a varios tipos celulares, pero no genera respuesta inmune rigurosa y esta es por lo general la infección que cursan los pacientes asintomáticos. La segunda fase implica la infección de las vías respiratorias mayores, es decir, bronquios y bronquiolos, que se manifiesta con síntomas de inflamación pulmonar y puede cursar con hipoxia o sin la misma. La tercera fase implica la infección de estructuras relacionadas con el intercambio de gases es decir alveolos los cuales en su mayoría formados por dos

tipos celulares de origen epitelial denominados neumocitos tipo I y II (Manta & Sarkisian, 2022). Los tipo I contienen morfología epitelial clásica, mientras que los tipo II son cuboidales y de menor tamaño además contienen organelos denominados cuerpos lamelares que secretan surfactante pulmonar, una sustancia importante dentro de los alveolos debido a que impiden que estos colapsen después de la exhalación. La homeostasis pulmonar se da por una red de células residentes que incluyen células epiteliales, endoteliales y leucocitos (Manta & Sarkisian, 2022). Los macrófagos alveolares residentes y las células epiteliales forman una barrera crucial en el pulmón, la infección de un neumocito tipo II determina un cambio en el perfil de expresión genética, incluye un incremento en la expresión de genes de respuesta antiviral, como los interferones y algunas interleucinas, y una reducción en la expresión de los genes responsables de la producción de surfactante (Manta & Sarkisian, 2022). Estas señales activan células del sistema inmune que se alojan en los alvéolos, como los macrófagos y reclutan otros como neutrófilos que trasvasan desde la circulación (Manta & Sarkisian, 2022). Una característica importante en la infección por este virus es la alta carga viral que puede desarrollar y generar una secuencia en un programa de muerte celular (piroptosis) que involucra liberación masiva de mediadores inflamatorios (Manta & Sarkisian, 2022), lo que genera como consecuencia el aumento el daño de los neumocitos tipo I, en consecuencia existe la rotura de la barrera alveolar y la infiltración de células del plasma y componentes proteicos (Manta & Sarkisian, 2022). El alveolo dañado genera respuesta inmune comenzando a llenarse de una mezcla de exudado del vaso, células muertas, partículas virales, células inflamatorias, fibrina, aumentando el volumen del intersticio entre vaso y alveolo (Manta & Sarkisian, 2022). Así pues, se compromete la capacidad de intercambio gaseoso, generando como ultima reacción la disfunción respiratoria asociada que da nombre al cuadro clínico síndrome respiratorio agudo grave (Manta & Sarkisian, 2022).

Además, la infección puede activar una “tormenta de citoquinas”, una cascada inflamatoria que sostiene la hiperinflamación y favorece la hipercoagulabilidad en la microvasculatura, lo que deriva en daño tisular, coagulación intravascular diseminada e insuficiencia multiorgánica (Manta & Sarkisian, 2022).

1.2. Epidemiología

COVID-19 exigió ampliar a gran escala la vigilancia de casos, contactos y brotes. Las unidades periféricas debieron gestionar volúmenes inéditos y sistematizar el trabajo de campo para interrumpir cadenas de transmisión con medidas rápidas y eficaces (Zurriaga-Carda et al., 2022).

La organización territorial heterogénea condicionó la respuesta. Muchas unidades locales contaban con pocos recursos, por lo que la coordinación entre niveles asistenciales y de salud pública fue crítica (Zurriaga-Carda et al., 2022).

El control operativo incluyó identificación y cuarentena de contactos, indicación de pruebas de infección activa y encuestas epidemiológicas. La necesidad de automatizar y de integrar múltiples fuentes de información, incluidos laboratorios privados, generó retrasos y variabilidad entre comunidades (Zurriaga-Carda et al., 2022).

La transmisión comunitaria y la proporción de casos sin nexo y asintomáticos impulsaron el retrorastreo y la ampliación del rastreo según la evidencia de exposición breve y cercana. El estudio y control de brotes requirió presencia in situ, coordinación intersectorial y devolución de resultados en informes formales. La introducción de test de antígeno permitió decisiones sobre el terreno con mayor rapidez, aunque persistieron obstáculos logísticos y de coordinación (Zurriaga-Carda et al., 2022).

Entre los principales obstáculos estuvieron falta de censos de expuestos, carencias de infraestructura para registro y muestreo, escasez de personal y tiempos limitados para documentar y analizar, con consecuencias directas sobre diagnósticos, aislamiento y adherencia. La comunicación epidemiológica formal mediante evaluaciones de riesgo y propuestas de respuesta fue clave para guiar decisiones sanitarias y judiciales, por lo que se recomienda protocolizar informes y portavocía técnica (Zurriaga-Carda et al., 2022).

Las desigualdades sociales y barreras estructurales afectaron la posibilidad de aislamiento y la adherencia a medidas, lo que obligó a integrar la perspectiva de equidad en las intervenciones.

Finalmente, la capacidad de respuesta dependió de reforzar la fuerza laboral con formación específica en epidemiología y de corregir la infradotación crónica de estas unidades. Se documentó una ratio de ~0,30 epidemiólogos por 100.000 habitantes en Madrid y la necesidad de aumentar plazas (Zurriaga-Carda et al., 2022).

En conjunto, la epidemiología de campo frente a COVID-19 se centró en vigilancia intensiva, rastreo adaptativo, control de brotes con soporte diagnóstico rápido, comunicación estandarizada y fortalecimiento estructural con enfoque de equidad (Zurriaga-Carda et al., 2022).

Epidemiología post-COVID

Se considera COVID-19 posaguda a la persistencia de síntomas y/o aparición de secuelas más allá de 4 semanas desde el inicio del cuadro agudo. Se distinguen una fase subaguda de 4–12 semanas y un síndrome crónico o pos-COVID cuando los síntomas superan las 12 semanas y no se explican por diagnósticos alternativos (Nalbandian et al., 2021).

En una cohorte multicéntrica de 38 hospitales en Michigan, a 60 días del alta, 6,7% había fallecido, 15,1% reingresó y 32,6% refirió síntomas persistentes; disnea al subir escaleras 22,9%, tos 15,4%, anosmia/ageusia 13,1%. En Italia, 87,4% de 143 pacientes reportó síntomas a ~60 días del inicio. En Francia, dos tercios de 150 sobrevivientes no críticos persistieron sintomáticos a 60 días, y un tercio se sentía peor que al inicio (Nalbandian et al., 2021). Estudios prospectivos y de encuesta en Reino Unido, España, Estados Unidos y Francia muestran fatiga, disnea y angustia psicológica en ~30% o más de los participantes en los controles de 4–14 semanas (Nalbandian et al., 2021).

Los síntomas más frecuentes incluyen fatiga 53,1%, disnea 43,4%, artralgias 27,3% y dolor torácico 21,7%; 55% mantiene ≥ 3 síntomas y 44,1% reporta deterioro de calidad de vida (Nalbandian et al., 2021).

Mayor gravedad del cuadro agudo, medida por ingreso a UCI o necesidad de ventilación, se asocia con persistencia de síntomas, peor calidad de vida, alteración funcional y hallazgos radiográficos en el seguimiento (Nalbandian et al., 2021). También se han descrito asociaciones con sexo femenino para fatiga y ansiedad/depresión a 6 meses, y con IMC elevado; los grupos BAME muestran mayor probabilidad de disnea a 4–8 semanas. Enfermedad respiratoria preexistente podría aumentar riesgo de síntomas persistentes (Nalbandian et al., 2021).

Las poblaciones racializadas estuvieron sobrerrepresentadas en cohortes de seguimiento y muestran mayor disnea, lo que sugiere un rol de determinantes sociales y disparidades étnicas (Nalbandian et al., 2021).

La incidencia acumulada de trombosis a 30 días posalta se estimó en 2,5% y de sangrado en 3,7%; estudios del Reino Unido reportan tasas de TEV concordantes y series chinas no hallaron TVP en cribados ecográficos (Nalbandian et al., 2021).

La prevalencia de síntomas y secuelas es alta en las primeras 8–14 semanas y persiste en una proporción relevante a 6 meses, con heterogeneidad por severidad inicial, sexo y factores sociodemográficos. Se requiere caracterización sistemática y enfoques multidisciplinarios para infraestructura de clínicas pos-COVID y priorización de investigación (Nalbandian et al., 2021).

Por otro lado, el síndrome pos-COVID agrupa síntomas y hallazgos que persisten tras la fase aguda. La OMS recomienda el término “post-COVID-19” y habilitó códigos ICD-10 U09 e ICD-11 RA02 para su identificación. Se estima que 10–20% de personas presentan síntomas como fatiga, cefalea, niebla mental, insomnio, tos, disnea, dolor torácico y artralgias, con variabilidad en duración e intensidad. Estas

definiciones y rangos permiten comparar cargas entre regiones y periodos (Mina et al., 2023).

Cohortes y series internacionales muestran alta prevalencia de síntomas persistentes a 2–3 meses. En Italia, 87,4% de 143 egresados permanecieron sintomáticos a ~60 días. En Estados Unidos, a 60 días, 6,7% falleció, 15,1% reingresó y 32,6% reportó síntomas persistentes; los más frecuentes fueron disnea al subir escaleras 22,9%, tos 15,4%, y pérdida persistente de olfato/gusto 13,1%. En análisis clínicos, disnea 43,4%, dolor torácico 21,7%; 55% mantuvo ≥ 3 síntomas y 44,1% reportó disminución de calidad de vida. Persisten trastornos olfativos y gustativos por ≥ 6 meses en grandes series (Mina et al., 2023; Nalbandian et al., 2021).

Para 2023, la OMS registró 190.340.817 casos confirmados en la Región de las Américas, sólo superada por Europa, dato útil para dimensionar la base poblacional en riesgo de secuelas (Mina et al., 2023).

Persistencia posaguda. Evidencia norteamericana reporta, a 60 días post-alta, mortalidad 6,7%, reingreso 15,1% y síntomas persistentes en 32,6% de 488 encuestados; con disnea de esfuerzo 22,9%, tos 15,4% y anosmia/ageusia 13,1%. Estas proporciones coinciden con series europeas y refuerzan la carga regional de síntomas respiratorios, neurosensoriales y de calidad de vida (Nalbandian et al., 2021).

Revisiones que integran países de América Latina y Europa describen persistencia de disnea, astenia y trastornos del ánimo por semanas a meses, con mayor persistencia después del segundo mes y casos documentados hasta un año; se destacan también secuelas olfativas/gustativas a ≥ 6 meses (Mina et al., 2023).

Ámbito comunitario y provincial. El primer caso nacional se reportó el 29-feb-2020; medidas de excepción iniciaron el 16-mar-2020. En datos locales de Manabí se confirmaron 187 casos con letalidad 28,5% y mortalidad 17,5% en un cantón, con tasas de morbilidad y prevalencia que ilustran heterogeneidad subnacional. Estos

antecedentes contextualizan la base de expuestos a secuelas en población ecuatoriana (Mina et al., 2023).

Cohortes clínicas. En Tulcán, estudio observacional prospectivo en adultos de 20–60 años atendidos en el Centro de Salud “Tulcán Sur”: grupo etario 51–60 años 53,85%; diabetes mellitus 32,87%. Durante la fase aguda, 27,8% requirió UCI. Complicaciones predominantes respiratorias 36,36%. Secuelas principales: fibrosis pulmonar 27,97% y dificultad respiratoria 22,38%. Duración de secuelas: 1–3 meses en 51,05%; ≥ 12 meses en 6,29%; 11,89% sin secuelas. El 72,72% no realizó rehabilitación. Estos porcentajes describen una carga posaguda centrada en compromiso respiratorio y brechas de acceso a rehabilitación (Abata et al., 2023).

Evidencia adicional nacional. Una revisión regional que incluye un estudio epidemiológico ecuatoriano transversal describe como síntomas persistentes frecuentes cansancio, cefalea, dolor corporal, insomnio y apnea del sueño, lo que coincide con los patrones respiratorios y psicosociales observados en el país (Mina et al., 2023).

Conclusión operativa. A escala mundial, 30–60% de pacientes presenta síntomas a 2–3 meses, con series que alcanzan 87% en contextos específicos; en América, la referencia del 32,6% a 60 días con reingresos del 15,1% sustenta la demanda posaguda; en Ecuador, la carga se concentra en secuelas respiratorias con ~28% de fibrosis y ~22% de disnea en Tulcán y síntomas generales consistentes con la literatura regional, lo que justifica estrategias locales de rehabilitación y seguimiento (Mina et al., 2023; Nalbandian et al., 2021).

Factores de riesgo

El riesgo de síndrome pos-COVID y de eventos tromboembólicos persiste más allá de la fase aguda y se concentra en pacientes con mayor gravedad inicial, en quienes cursaron UCI o requirieron ventilación, en presencia de inflamación sostenida y disfunción endotelial, y en contextos de vulnerabilidad social. La evidencia muestra que la severidad del episodio agudo predice síntomas

persistentes, menor calidad de vida y alteraciones funcionales y radiográficas, mientras que comorbilidad respiratoria previa y fragilidad/desnutrición agravan el pronóstico. En el eje trombótico, la infección por SARS-CoV-2 eleva la incidencia de TEP, con trombos más periféricos y menos factores predisponentes clásicos, y el dímero-D contribuye a estratificación y pronóstico. El exceso de riesgo para TVP/TEP y sangrado se extiende semanas a meses, incluso en casos no graves u oligosintomáticos, lo que justifica vigilancia y tromboprofilaxis individualizada. Las disparidades socioeconómicas y raciales/étnicas actúan como modificadores del riesgo y del acceso a cuidados, por lo que la evaluación debe integrar determinantes sociales (Gárces Granoble et al., 2023; Sánchez Madriz et al., 2024).

Síntesis por dominios de riesgo:

- Gravedad aguda: ingreso a UCI, ventilación y mayor carga inflamatoria se asocian a síntomas persistentes y secuelas (Gárces Granoble et al., 2023).
- Vulnerabilidad biológica: enfermedad respiratoria previa, fragilidad y desnutrición aumentan el riesgo de mala evolución pos-COVID (Gárces Granoble et al., 2023).
- Mecanismos protrombóticos: tormenta de citocinas y endotelitis sostienen hipercoagulabilidad y TEV/TEP (Sánchez Madriz et al., 2024).
- Fenotipo trombótico pos-COVID: TEP más periférico, menos antecedentes de TEV; incidencia aumentada frente a periodos control (Sánchez Madriz et al., 2024).
- Marcadores y ventanas de riesgo: dímero-D útil para predicción; exceso de riesgo para TVP/TEP y sangrado hasta 70–110 días (Sánchez Madriz et al., 2024).
- Casos no graves: considerar TEP incluso en cuadros oligosintomáticos o asintomáticos (Sánchez Madriz et al., 2024).
- Determinantes sociales: desigualdades socioeconómicas y raciales/étnicas modulan riesgo y acceso a seguimiento (Gárces Granoble et al., 2023).

1.3. Etiología

Determinantes del huésped

Estos determinantes de huésped por infección grave por COVID-19, por ende, se sugiere un peor pronóstico, entre los cuales se identificaron: edad mayor de 65 años, tabaquismo, inmunosupresión, nivel socioeconómico (Ramon, 2022).

Edad: los casos confirmados de COVID-19 se presentaron con mayor frecuencia en habitantes de entre 30 y 79 años, el 1% tenía entre 10 y 19 años y solo el 3% de la población se encontraba en los 80 años de edad, en el grupo de 9 años o menos la tasa de mortalidad fue baja comparado a los casos presentados de 70 a 79 años, sin embargo, la tasa más alta fue la de 80 años con un porcentaje del 14,8% (Ramon, 2022).

Sexo: en estudios preliminares se determinó que existe un mayor porcentaje de exposición en el género masculino en un rango de edad de 60 a 69 años, de igual manera se asocia mayor letalidad en ese mismo género (Ramon, 2022).

Asma: este antecedente es importante, en estudios se determinó que un 25% era posible identificar exacerbaciones debido al virus mencionado en este estudio (Ramon, 2022).

En Wuhan, China, una cohorte de 140 hospitalizados por SARS-CoV-2 no reportó asma. Otras series chinas con 476 casos tampoco listaron el asma como comorbilidad, y se estimó que las comorbilidades en China afectaron solo al 1,5% de los pacientes con COVID-19. En Italia, resultados similares: entre 1.591 ingresos a UCI, los asmáticos fueron muy pocos. En Nueva York, de 5.700 hospitalizados, el 9% tenía asma. En cambio, en el Reino Unido se registró 19% con enfermedades respiratorias distintas del asma (Ramon, 2022).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Los pacientes con este trastorno que contraen COVID-19 presentan mayor probabilidad de neumonía grave, peor

pronóstico por agudización, síntomas más intensos y un riesgo incrementado de coinfecciones bacterianas o fúngicas. Aun así, el número de casos infectados es menor que en otras comorbilidades crónicas como hipertensión arterial o diabetes. Al evaluar las exacerbaciones, es clave diferenciar si el desencadenante es infeccioso o no infeccioso (Ramon, 2022).

Inmunosupresión: No hay certeza sobre cómo cursa la infección por SARS-CoV-2 en personas bajo inmunosupresión. Con la fisiopatología conocida se plantean dos hipótesis: podría existir beneficio al atenuarse la “tormenta de citoquinas”, pero también el estado inmunosupresor se ha asociado a mayor riesgo de infección según estudios previos. En pacientes inmunosuprimidos, en especial trasplantados, no siempre se observan peores desenlaces que en la población general. Aun así, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades y otras agencias incluyen a quienes presentan cierto grado de inmunosupresión entre los factores de mal pronóstico: antecedentes recientes de tratamiento oncológico, tabaquismo, trasplante, inmunodeficiencias, infección por VIH/SIDA y otras deficiencias inmunes controladas. También se consideran de riesgo quienes usan fármacos inmunosupresores de forma prolongada, con base en evidencia previa sobre infecciones respiratorias virales en estas condiciones (Ramon, 2022).

Tabaquismo: El tabaquismo altera el pulmón y facilita infecciones respiratorias recurrentes. Quienes consumen tabaco presentan mayor riesgo de infección y de progresar a neumonía. Dado que la COVID-19 es una infección viral, esta población es más vulnerable a síntomas respiratorios intensos y a complicaciones (Ramon, 2022).

Los primeros reportes mostraron pocos fumadores entre los hospitalizados por COVID-19; aun así, la evidencia respalda que el tabaquismo activo se asocia con mayor gravedad, incluido ingreso frecuente a UCI, por lo que se considera un factor que predispone a complicaciones. Además, un estudio en Australia estimó que los fumadores activos tienen más probabilidad de ser diagnosticados con COVID-19, lo que sugiere mayor susceptibilidad al contagio y un peor pronóstico vinculado a esta conducta (Ramon, 2022).

Las variantes principales de SARS-CoV-2 se entienden comparando transmisión, escape inmune y severidad. Alpha (B.1.1.7), detectada en Reino Unido en 2020, se propagó más rápido que el virus original, pero con escape inmune limitado. Beta (B.1.351), identificada en Sudáfrica, mostró mayor capacidad de evadir anticuerpos, reduciendo sobre todo la protección contra infección, menos contra enfermedad grave. Gamma (P.1), descrita en Brasil, compartió este escape y favoreció reinfecciones en zonas con olas previas. Delta (B.1.617.2), surgida en India a inicios de 2021, fue mucho más contagiosa, con cargas virales altas y más cuadros severos en no vacunados; las vacunas mantuvieron buena protección frente a hospitalización (Ramon, 2022).

Mutaciones clave

Ómicron (B.1.1.529), reportada a fines de 2021, combinó altísima transmisibilidad con escape inmune notable, aumentando reinfecciones y casos en vacunados; a nivel individual tendió a menor severidad que Delta, pero su mayor contagio elevó el impacto poblacional (Ramon, 2022).

Sus sublinajes se sucedieron por ventaja de transmisión y escape: BA.2 desplazó a BA.1; BA.4/BA.5 aumentaron el escape frente a infección previa o vacunas originales; linajes posteriores (p. ej., XBB, BQ, JN, KP) siguieron esa pauta, mientras los refuerzos actualizados recuperaron protección frente a enfermedad grave. De forma transversal, la mutación D614G, aparecida temprano, facilitó la expansión global; el diagnóstico se ajustó a cambios genéticos (incluida la "*S-gene target failure*" en algunos PCR); y para comparar periodos se debe distinguir riesgo individual de impacto poblacional e incorporar datos de vigilancia genómica y efectividad vacunal (Tulimilli et al., 2022).

CAPÍTULO II. DISEÑO METODOLÓGICO

Introducción

Las revisiones sistemáticas constituyen una herramienta fundamental para sintetizar el conocimiento disponible sobre las alteraciones respiratorias crónicas en sobrevivientes de COVID-19, permiten integrar evidencia dispersa y heterogénea dentro de un marco metodológico transparente, reproducible y crítico. Este tipo de diseño facilita responder preguntas de investigación complejas, identificar brechas en el conocimiento y apoyar la toma de decisiones clínicas y de salud pública basadas en evidencia.

La presente revisión sistemática se elaboró siguiendo las directrices de la Declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que proporciona criterios estandarizados para garantizar la exhaustividad, claridad y rigor en la planificación, ejecución y reporte de revisiones sistemáticas.

2.1. Enfoque y diseño del estudio

El presente trabajo corresponde a una revisión sistemática de la literatura sobre alteraciones respiratorias crónicas en sobrevivientes de COVID-19. Este diseño permite integrar de manera ordenada y crítica la evidencia disponible, identificar patrones consistentes, reconocer discrepancias entre estudios y señalar vacíos de conocimiento que requieren nuevas investigaciones.

La revisión se estructuró conforme a la Declaración PRISMA 2020, con el objetivo de asegurar transparencia, exhaustividad y reproducibilidad en todas las fases: búsqueda, selección, extracción, evaluación de calidad y síntesis de la información.

2.2. Marco PICO de la revisión

La pregunta de investigación se operacionalizó mediante el esquema PICO (Población, Intervención/Exposición, Comparador y *Outcomes*), que guio la estrategia de búsqueda, así como los criterios de selección y extracción de datos:

- P (Población) Pacientes adultos (≥ 18 años) con antecedente de infección por COVID-19 confirmada mediante prueba diagnóstica (RT-PCR, prueba de antígeno, serología) o criterios clínico-radiológicos aceptados.
- I (Intervención/Exposición) Antecedente de infección por SARS-CoV-2 y su evolución posterior, considerando:
 - Gravedad del cuadro agudo (leve, moderado, grave, crítico).
 - Necesidad de hospitalización, ingreso en UCI y ventilación mecánica (invasiva o no invasiva).
 - Presencia de comorbilidades respiratorias (EPOC, asma, enfermedad intersticial pulmonar)
- **C (Comparador)**
 - Pacientes post COVID-19 sin determinadas características de riesgo (por ejemplo, sin comorbilidades o con cuadros iniciales no graves).
 - Poblaciones sin antecedente de COVID-19.
 - Comparaciones internas dentro de la misma cohorte (hospitalizados vs. ambulatorios, ventilados vs. no ventilados, etc.).
- **O (*Outcomes* / desenlaces)**
 - Síntomas respiratorios persistentes: disnea, tos crónica, dolor torácico, fatiga y otros síntomas relacionados con la función respiratoria.
 - Alteraciones en pruebas de función pulmonar, especialmente reducción de la DLCO, patrones restrictivos y otras alteraciones significativas en espirometría.
 - Hallazgos radiológicos torácicos: opacidades en vidrio esmerilado, reticulación, bronquiectasias de tracción, cambios fibrosantes u otras anomalías residuales en TC o radiografía de tórax.

- Capacidad funcional y tolerancia al esfuerzo: resultados de pruebas como la caminata de 6 minutos (6MWT), incluyendo distancia recorrida y desaturación de oxígeno durante el ejercicio.

2.3. Criterios de elegibilidad

Los criterios de elegibilidad se definieron a partir del tema de investigación y de las recomendaciones metodológicas para revisiones sistemáticas en salud, adaptándolos específicamente a estudios observacionales.

Criterios de inclusión

Se incluyeron estudios que cumplieran las siguientes condiciones:

1. Tipo de estudio

- Estudios observacionales en humanos:
 - Cohortes prospectivas o retrospectivas.
 - Estudios de casos y controles.
 - Estudios transversales analíticos.
- Revisiones sistemáticas previas sobre secuelas respiratorias post COVID-19, utilizados como soporte contextual y para contrastar resultados.
- No se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados ni estudios de intervención no aleatorizados, dado que el interés se centró en la evolución natural de las secuelas respiratorias en contextos observacionales.

2. Población

- Pacientes adultos (≥ 18 años) con antecedente de infección por SARS-CoV-2.
- Pacientes hospitalizados o manejados de forma ambulatoria, siempre que se describieran desenlaces respiratorios más allá de la fase aguda (≥ 4 –12 semanas) en concordancia con las definiciones de síndrome post COVID-19 o condición post-COVID-19.

3. Desenlaces reportados

- Descripción de síntomas respiratorios persistentes.
- Alteraciones en pruebas de función pulmonar (incluida DLCO).
- Hallazgos estructurales en imagenología torácica.
- Resultados de pruebas de tolerancia al esfuerzo relacionadas con la función respiratoria.

4. Periodo de publicación

- Artículos publicados entre enero de 2020 y noviembre de 2025, periodo que abarca la emergencia de la pandemia y la acumulación de evidencia sobre secuelas postagudas.

5. Idioma y disponibilidad

- Publicaciones en inglés o español, disponibles en texto completo.

Criterios de exclusión

Se excluyeron los siguientes documentos:

1. Ensayos clínicos aleatorizados y estudios de intervención no aleatorizados (por ejemplo, estudios de rehabilitación o intervenciones farmacológicas), incluso cuando reportaran desenlaces respiratorios, por no corresponder al enfoque observacional de esta revisión.
2. Estudios que no reportaran información específica sobre desenlaces respiratorios crónicos (trabajos centrados exclusivamente en manifestaciones extrapulmonares sin datos respiratorios).
3. Series de casos muy pequeñas ($n \leq 5$) o artículos con descripción insuficiente de métodos y desenlaces.
4. Opiniones de expertos, editoriales, cartas al editor, resúmenes de congresos sin artículo completo y literatura gris no sometida a revisión por pares.
5. Investigaciones realizadas exclusivamente en modelos animales o in vitro, sin aplicación clínica directa en humanos.
6. Artículos en idiomas distintos del español o del inglés.
7. Publicaciones duplicadas de una misma cohorte; en estos casos se privilegió la versión más reciente o metodológicamente más completa.

2.4. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en las principales bases de datos biomédicas internacionales: PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Cochrane Library y SciELO, complementada con la revisión de LILACS para incrementar la inclusión de estudios latinoamericanos.

El periodo de búsqueda abarcó desde enero de 2020 hasta diciembre de 2025, en concordancia con la cronología de la pandemia por COVID-19 y el plan de titulación.

La estrategia combinó descriptores controlados MeSH/DeCS y términos libres relacionados con COVID-19, síndrome post COVID-19 y secuelas respiratorias, enlazados mediante operadores booleanos (AND, OR, NOT). De forma general, las ecuaciones de búsqueda incluyeron combinaciones equivalentes a:

- “COVID-19” OR “SARS-CoV-2”
- AND “post-acute COVID-19 syndrome” OR “long COVID” OR “post-COVID-19 condition”
- AND “respiratory function” OR “pulmonary function tests” OR “DLCO” OR “lung function”
- OR “dyspnea” OR “chronic cough” OR “fibrosis” OR “interstitial lung disease” OR “chest CT”.

En SciELO y LILACS se adaptaron los términos a DeCS, manteniendo el mismo eje conceptual. Las estrategias específicas se documentaron para cada base de datos, con el fin de asegurar la reproducibilidad del proceso.

Proceso de selección de estudios

La selección de estudios se llevó a cabo en dos fases, siguiendo el diagrama de flujo PRISMA 2020:

1. Cribado de títulos y resúmenes

- Dos revisores evaluaron de manera independiente todos los registros recuperados.
- Se excluyeron en esta etapa los artículos claramente no relacionados con secuelas respiratorias post COVID-19 o que no cumplieran los criterios de inclusión según título y resumen.
- Las discrepancias se resolvieron por consenso; de persistir desacuerdo, se consultó a un tercer revisor.

2. Revisión a texto completo

- Se obtuvo el texto completo de los estudios potencialmente elegibles.
- Se aplicaron en detalle los criterios de inclusión y exclusión, descartando explícitamente los estudios de intervención (aleatorizados o no aleatorizados) y reteniendo únicamente estudios observacionales y revisiones sistemáticas.
- Se registraron las razones de exclusión (por ejemplo, población pediátrica, ausencia de desenlaces respiratorios, falta de seguimiento, diseño experimental) y se reflejaron en el diagrama PRISMA correspondiente.

El número de registros identificados, estudios tras eliminación de duplicados, artículos evaluados a texto completo y estudios finalmente incluidos se presentó en el diagrama PRISMA, siguiendo las recomendaciones de reporte de la guía 2020.

Extracción y manejo de datos

La información de los estudios incluidos se extrajo de manera independiente por dos revisores, utilizando un formulario estandarizado diseñado para asegurar homogeneidad en el registro de variables y reducir errores de transcripción.

Para cada artículo se consignaron, al menos, los siguientes elementos:

- Identificación del estudio: autores principales, año de publicación, país o región, revista y tipo de diseño (cohorte, casos y controles, estudio transversal, revisión sistemática).
- Características de la población: tamaño muestral, edad media o mediana, distribución por sexo, comorbilidades relevantes y gravedad del cuadro agudo de COVID-19 (incluyendo ingreso a UCI, necesidad de ventilación mecánica, presencia de SDRA o tromboembolismo agudo).
- Contexto clínico: ámbito hospitalario, ambulatorio o mixto; tiempo transcurrido desde la infección aguda hasta la evaluación de seguimiento.
- Desenlaces respiratorios:
 - Síntomas persistentes (disnea, tos, dolor torácico, fatiga), con su frecuencia, gravedad y evolución temporal.
 - Resultados de pruebas de función pulmonar (FEV_1 , FVC, relación FEV_1/FVC , DLCO y otros parámetros), indicando si los valores estaban por debajo del límite inferior de la normalidad y su trayectoria en evaluaciones seriadas.
 - Resultados de pruebas de esfuerzo (por ejemplo, 6MWT: distancia recorrida, desaturación de oxígeno, frecuencia cardíaca, escala de Borg).
 - Hallazgos en imagen torácica (TC de tórax, TCAR, radiografía), detallando la presencia de opacidades en vidrio esmerilado, reticulación, bronquiectasias de tracción, consolidaciones persistentes y signos de fibrosis.
- Factores asociados: variables clínicas o de laboratorio analizadas como posibles determinantes de la persistencia o severidad de las secuelas (edad, sexo, índice de masa corporal, comorbilidades, severidad aguda, necesidad de UCI/ventilación mecánica, estado vacunal).
- Resultados principales y secundarios: medidas de efecto reportadas (*odds* ratio, riesgo relativo, diferencia de medias u otras) y conclusiones relevantes para los objetivos de la revisión.
- Fuentes de financiamiento y conflictos de interés: con el propósito de valorar la transparencia y posibles fuentes de sesgo.

Los datos extraídos se organizaron en tablas de resumen y fichas individuales de cada estudio, lo que facilitó el análisis comparativo y la construcción de la síntesis narrativa.

Síntesis de la información

Dada la heterogeneidad esperada entre los estudios en cuanto a población, definiciones de síndrome post COVID-19, tiempo de seguimiento, pruebas utilizadas y contextos asistenciales, se optó por una síntesis narrativa estructurada, complementada con tablas descriptivas.

La síntesis se organizó en torno a los siguientes ejes:

- Prevalencia y características de los síntomas respiratorios persistentes.
- Alteraciones en las pruebas de función pulmonar y su evolución temporal.
- Hallazgos en la imagen torácica a diferentes horizontes de seguimiento (3, 6–10 y ≥ 12 meses).
- Factores clínicos asociados a mayor riesgo de secuelas respiratorias.

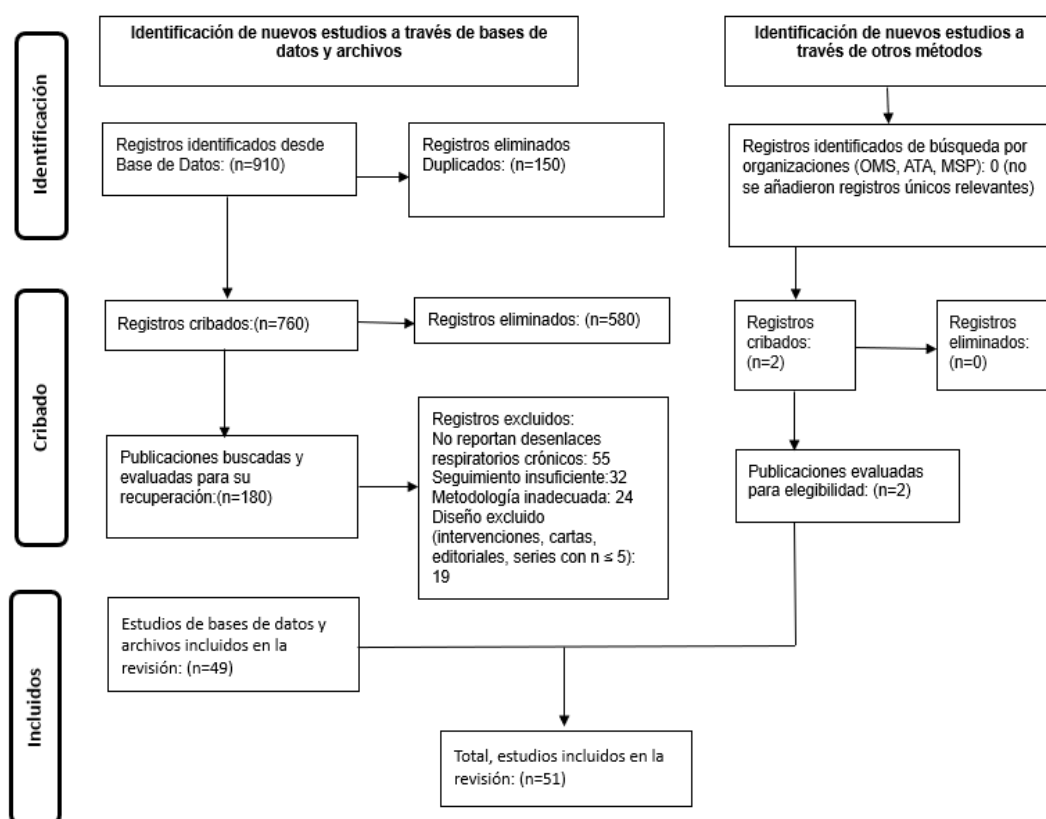
Cuando los datos lo permitieron, se calcularon rangos de prevalencia y se compararon porcentajes y medias entre estudios, sin realizar un metaanálisis formal debido a la variabilidad metodológica y a la inconsistencia en la definición de desenlaces. En los casos en que se aplicó síntesis sin metaanálisis, se siguieron las recomendaciones propuestas para este tipo de reporte.

Consideraciones éticas

Al tratarse de una revisión sistemática basada en fuentes secundarias y en datos previamente publicados, sin intervención directa en seres humanos ni manejo de información identificable de pacientes, no fue necesario solicitar consentimiento informado ni aprobación por un comité de ética en investigación.

No obstante, se respetaron los principios de rigor científico, integridad y transparencia, siguiendo las recomendaciones de la Declaración PRISMA 2020. Se procuró citar de forma adecuada todas las fuentes utilizadas, evitar la duplicación innecesaria de resultados y presentar los hallazgos de manera equilibrada, señalando las fortalezas y limitaciones de la evidencia disponible sobre secuelas respiratorias post COVID-19.

Gráfico 1. Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: Elaboración propia

CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LA INVESTIGACIÓN

Síntomas respiratorios crónicos

3.1. Tos persistente

Los artículos revisados no emplean una única definición operacional de “tos persistente”, pero permiten delimitarla dentro del marco general de los síntomas post-agudos y del síndrome post-COVID. La revisión sistemática de Nasserie et al. agrupa estudios que evalúan síntomas “persistentes” tras COVID-19 más allá de la fase aguda, utilizando puntos de corte variables (desde pocas semanas hasta varios meses), sin una definición específica de tos crónica, pero considerando tos presente en la visita de seguimiento como síntoma prolongado (Nasserie et al., 2021).

En el ensayo BRACE, la tos se recoge de forma prospectiva, diferenciando síntomas “antecedentes” (presentes en las 12 semanas previas al episodio respiratorio agudo) y “persistentes” (presentes desde 4 semanas después del inicio del episodio y que persisten en el tiempo), en el contexto de la definición de condición post-COVID de la OMS (síntomas ≥ 3 meses desde el inicio de COVID-19, con duración ≥ 2 meses) y de NICE (síntomas entre 4–12 semanas para COVID sintomático persistente y > 12 semanas para síndrome post-COVID) (McDonald et al., 2024). En este marco, la tos persistente se integra como uno de los síntomas respiratorios que, cuando se mantienen más allá de las 4–12 semanas y no se explican por otra causa, contribuyen al diagnóstico de PACS.

El estudio COVIDENCE UK evalúa tos como síntoma actual al momento de los cuestionarios en relación con el tiempo transcurrido desde el episodio índice; considera síntomas “de larga duración” aquellos presentes ≥ 12 semanas tras una infección (COVID-19 u otra infección respiratoria), por lo que, en la práctica, la tos persistente se equipara a tos referida más de 12 semanas después del cuadro agudo (Maria Molina, 2020).

Las revisiones de enfoque sistémico y neumológico sitúan la tos persistente dentro del espectro más amplio del síndrome post-COVID o secuelas respiratorias de la infección por SARS-CoV-2: Umakanthan et al. definen la condición post-COVID como la presencia de síntomas más allá de las 4–12 semanas, con énfasis en el punto de corte de 12 semanas como umbral para la “fase post-aguda”,(Umakanthan et al., 2024) mientras que Molina-Molina se refiere a “secuelas y consecuencias respiratorias” que se extienden semanas o meses tras la neumonía aguda, incluyendo tos y disnea en el contexto de lesión pulmonar residual (Maria Molina, 2020).

En síntesis, los artículos convergen en considerar tos persistente aquella que se mantiene más allá de la fase aguda (≥ 4 semanas), adquiriendo relevancia especial cuando persiste a las 12 semanas o más del inicio del cuadro, en ausencia de explicaciones alternativas y como parte del síndrome post-COVID o de un estado post-infeccioso prolongado (Maria Molina, 2020; McDon ald et al., 2024; Nasserie et al., 2021; Umakanthan et al., 2024; Vivaldi et al., 2023).

Mecanismos fisiopatológicos propuestos

Los mecanismos fisiopatológicos de la tos persistente tras COVID-19 que se desprenden de los artículos revisados integran componentes inflamatorios, estructurales y funcionales.

Umakanthan et al. describen que la infección por SARS-CoV-2 puede generar “secuela respiratoria” a través de varios mecanismos:

- Inflamación persistente de la vía aérea y del parénquima pulmonar,
- Daño microvascular y trombótico,
- Fibrosis y remodelado tisular posterior al síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA),
- Desequilibrio autonómico
- Disfunción inmune mantenida (Umakanthan et al., 2024).

Estos procesos podrían traducirse en hiperreactividad de la vía aérea y aumento de la sensibilidad del reflejo tusígeno, que se manifiesta clínicamente como tos seca o poco productiva, a menudo acompañada de disnea y sensación de “pecho irritado” (Umakanthan et al., 2024).

Molina-Molina complementa esta visión desde la práctica neumológica. En su revisión se señala que un porcentaje significativo de pacientes con COVID-19 grave desarrolla SDRA, con necesidad de ventilación mecánica y estancia prolongada en UCI; la reparación del daño en estos casos no siempre es completa y puede producir “cicatrización anómala” del parénquima en forma de bandas fibróticas, engrosamiento septal y alteraciones vasculares (Maria Molina, 2020). Estas secuelas estructurales se asocian con disnea, tos persistente y limitación al ejercicio en el seguimiento, sobre todo en personas mayores y con comorbilidades respiratorias previas (Maria Molina, 2020).

En los estudios de cohorte comunitaria (COVIDENCE UK y BRACE), la mayoría de participantes no presentan enfermedad pulmonar grave ni SDRA, y, sin embargo, un subgrupo desarrolla tos persistente o intermitente tras infecciones respiratorias leves o moderadas (McDonald et al., 2024; Vivaldi et al., 2023). En este contexto, la fisiopatología parece más cercana a la de la tos post-infecciosa inespecífica descrita tras otros virus respiratorios: inflamación de la mucosa, disfunción epitelial, hipersensibilidad del reflejo de la tos y posibles factores contribuyentes como reflujo gastroesofágico o rinosinusitis, aunque estos últimos no se exploran en detalle en los artículos revisados (McDonald et al., 2024; Umakanthan et al., 2024; Vivaldi et al., 2023).

Por tanto, la literatura aportada apoya un modelo fisiopatológico dual:

1. tos persistente ligada a daño estructural post-neumónico o post-SDRA (fibrosis, vasculopatía, bronquiectasias), más frecuente en pacientes hospitalizados y graves.
2. tos post-infecciosa funcional o inflamatoria de bajo grado, más habitual en cuadros leves/moderados y en cohortes de comunidad, donde la tos se

integra en un síndrome post-viral amplio (McDonald et al., 2024; Umakanthan et al., 2024; Vivaldi et al., 2023).

La revisión sistemática de Nasserie et al. cuantifica de manera global la frecuencia de tos persistente tras COVID-19. Entre 45 estudios incluidos, 19 reportaron tos en el seguimiento, con una frecuencia mediana aproximada de 16,9% y un rango que en algunos trabajos llegó a valores cercanos al 60%, lo que evidencia una marcada variabilidad entre contextos y diseños (Nasserie et al., 2021). La tos se sitúa así por debajo de la fatiga y la disnea en frecuencia, pero se mantiene como un síntoma relevante del espectro post-COVID (Nasserie et al., 2021).

COVIDENCE UK aporta un enfoque comparativo. En esta cohorte, las personas con antecedente de COVID-19 mostraron mayor probabilidad de presentar tos a largo plazo que los controles sin infección respiratoria, (Vivaldi et al., 2023) pero la diferencia fue mucho más modesta al compararlas con individuos que habían sufrido otras infecciones respiratorias agudas no COVID-19 (Vivaldi et al., 2023). Además, la probabilidad de tos disminuyó significativamente en quienes habían tenido COVID-19 hacía más de 12 semanas respecto a los infectados 4–12 semanas antes, lo que sugiere una tendencia clara a la resolución del síntoma en el tiempo (Vivaldi et al., 2023).

El ensayo BRACE, con seguimiento semanal de trabajadores de la salud, muestra que un porcentaje no despreciable de participantes ya presentaba tos intermitente en las 12 semanas previas a la infección (COVID-19 o no COVID), lo que evidencia la existencia de síntomas respiratorios de base o fluctuantes en esta población (McDonald et al., 2024). Tras los episodios respiratorios agudos, una proporción de casos evolucionó a cuadros que cumplían definiciones de PACS (OMS o NICE), en los que la tos se integró junto con otros síntomas como disnea, fatiga y trastornos del sueño (McDonald et al., 2024). La particularidad de BRACE es mostrar que la presencia de síntomas respiratorios preexistentes y de enfermedad respiratoria crónica aumenta el riesgo de persistencia sintomática, al tiempo que matiza la interpretación de la “nueva” tos post-COVID (McDonald et al., 2024).

Por su parte, Umakanthan et al. reúnen datos de múltiples series clínicas de pacientes hospitalizados y ambulatorios para describir la carga de síntomas respiratorios en la condición post-COVID (Umakanthan et al., 2024). En su síntesis, la disnea aparece como el síntoma respiratorio predominante, mientras que la tos persistente presenta prevalencias muy variables (aproximadamente 2–42% en distintos estudios), generalmente menores que las de dificultad respiratoria (Umakanthan et al., 2024). Molina-Molina coincide en que la tos se observa con relativa frecuencia en el seguimiento, sobre todo en pacientes que han sufrido neumonía moderada o grave, pero pone el énfasis en la disnea, la hipoxemia de esfuerzo y las alteraciones radiológicas como marcadores principales de secuela pulmonar (Maria Molina, 2020).

En resumen, los artículos convergen en:

- Reconocer la tos como síntoma frecuente pero no dominante del espectro post-COVID.
- Describir una tendencia a la disminución de su frecuencia con el tiempo.
- Mostrar que la tos no es exclusiva de COVID-19, pues también se observa tras otras infecciones respiratorias agudas (Maria Molina, 2020; McDon ald et al., 2024; Nasserie et al., 2021; Umakanthan et al., 2024; Vivaldi et al., 2023).

3.2. Disnea

La disnea es uno de los síntomas más frecuentes y limitantes en el contexto post-COVID-19, tanto en pacientes que cursaron enfermedad grave como en aquellos con cuadros leves. La evidencia disponible muestra que no obedece a un único mecanismo, sino a la combinación de secuelas estructurales (parénquima pulmonar, vasculatura, vía aérea superior), alteraciones funcionales (hiperventilación crónica) y cambios en la percepción neurocognitiva del esfuerzo respiratorio (Hentsch et al., 2021; P et al., 2025; Ritter et al., 2024; Santoro et al., 2025; Sibila et al., 2020).

Frecuencia y trayectorias de la disnea post-COVID

Estudios longitudinales han identificado un fenotipo de “secuelas respiratorias” en el que predomina la disnea, a menudo asociada a tos y otros síntomas respiratorios (Santoro et al., 2025). En una gran cohorte europea de seguimiento post-COVID, este fenotipo fue frecuente en los primeros meses tras la infección, con una mediana de tres síntomas a los 6 meses que descendió progresivamente a dos a los 12 meses y a un síntoma a los 18 meses, lo que refleja una tendencia general a la mejoría, aunque con un subgrupo de pacientes que mantiene disnea en el largo plazo (Santoro et al., 2025).

El consenso de seguimiento clínico post-COVID de una sociedad neumológica nacional señala la disnea persistente como uno de los motivos principales de derivación a neumología tras neumonía moderada o grave por COVID-19, especialmente cuando se asocia a alteraciones radiológicas, desaturación o disminución de la capacidad de difusión (Sibila et al., 2020).

No obstante, la disnea post-COVID no se limita a casos graves. En una serie de pacientes con infección leve, sin hospitalización, se describió disnea persistente durante una mediana de 8,2 meses pese a pruebas de imagen, función pulmonar, difusión de CO y prueba de esfuerzo cardiopulmonar dentro de la normalidad, lo que sugiere mecanismos no estructurales (Ritter et al., 2024).

En un estudio en un centro terciario de otorrinolaringología con 348 pacientes post-COVID, el 22,7 % presentó síntomas persistentes, y entre ellos la dificultad para respirar se registró en aproximadamente una cuarta parte; sin embargo, solo alrededor del 10 % de la cohorte total mostró secuelas laringotraqueales objetivables, evidenciando que la disnea puede asociarse tanto a daño de la vía aérea superior como a mecanismos no visibles en la exploración convencional (P et al., 2025).

Una revisión centrada en disnea y COVID-19 subraya que las estimaciones de prevalencia de disnea tras la infección son muy heterogéneas, con cifras variables

según gravedad inicial, momento de evaluación, definición de “persistencia” y herramientas de medida empleadas (Hentsch et al., 2021).

Mecanismos fisiopatológicos propuestos

De los artículos revisados se desprenden cuatro grandes grupos de mecanismos implicados en la disnea post-COVID:

1. Secuelas laringotraqueales y de vía aérea superior.
2. Secuelas parenquimatosas y vasculares pulmonares.
3. Hiperventilación crónica/disfuncional,
4. Alteraciones neurocognitivas de la percepción de la disnea.

Secuelas laringotraqueales y vía aérea superior

En un estudio sistemático de secuelas laringotraqueales post-COVID en 348 pacientes evaluados mediante video-laringoscopia, se observaron alteraciones estructurales en el 10,1 %, incluyendo pólipos de cuerdas vocales, paresia de cuerdas vocales, granulomas, nódulos y congestión crónica del inlet laríngeo (P et al., 2025). Estas lesiones se asociaron de forma significativa con hospitalización, intubación, traqueostomía, mayor duración de la oxigenoterapia y comorbilidades como diabetes (P et al., 2025).

Desde el punto de vista clínico, estas secuelas se manifiestan con disfonía, estridor, disnea y tos persistente, que pueden aparecer durante la fase aguda o semanas/meses después de la recuperación (P et al., 2025). El mecanismo fisiopatológico integra traumatismo mecánico por intubación y maniobras de vía aérea de emergencia, inflamación crónica de la mucosa, neuropatía sensorial laríngea post-viral y mayor susceptibilidad a infecciones oportunistas en el contexto de uso de esteroides y descompensación metabólica (P et al., 2025).

En pacientes previamente intubados o traqueostomizados, la disnea post-COVID puede, por tanto, obedecer parcialmente a estenosis subglótica, granulomas o

paresia de cuerdas vocales, lo que justifica la inclusión de la evaluación otorrinolaringológica en el estudio sistemático de la disnea persistente (P et al., 2025; Sibila et al., 2020).

Mecanismos fisiopatológicos de la disnea post-COVID

La disnea en el contexto post-COVID-19 es el resultado de la interacción de varios mecanismos fisiopatológicos que pueden coexistir en un mismo paciente. A partir de los artículos revisados, se identifican cuatro ejes principales: secuelas laringotraqueales, daño parenquimatoso y vascular pulmonar, patrones de hiperventilación crónica tras COVID leve y alteraciones en la percepción central de la disnea (Hentsch et al., 2021; P et al., 2025; Ritter et al., 2024; Santoro et al., 2025; Sibila et al., 2020).

En primer lugar, las secuelas laringotraqueales constituyen un mecanismo estructural bien documentado en pacientes que requirieron intubación u otros procedimientos de vía aérea. En la serie de un centro terciario, la evaluación sistemática con video-laringoscopia mostró lesiones como granulomas, pólipos, paresia de cuerdas vocales, estenosis subglótica y otras alteraciones inflamatorio-cicatrizales en un subgrupo de pacientes post-COVID (P et al., 2025). Estas lesiones condicionan estrechamiento de la vía aérea superior, aumento de la resistencia al flujo inspiratorio y aparición de síntomas como disfonía, estridor y disnea al esfuerzo o incluso en reposo (P et al., 2025). Desde el punto de vista fisiopatológico, el trauma mecánico de la intubación, la inflamación persistente de la mucosa y la posible neuropatía laríngea post-infecciosa contribuyen a un “cuello de botella” en la vía aérea alta que obliga a un incremento del trabajo respiratorio, percibido por el paciente como sensación de falta de aire (P et al., 2025; Sibila et al., 2020).

En segundo lugar, la afectación parenquimatosa y vascular pulmonar es relevante en quienes cursaron con neumonía moderada o grave. El documento de consenso de SEPAR destaca que, tras la fase aguda, pueden persistir áreas de vidrio deslustrado, engrosamiento septal, bronquiectasias de tracción y patrones

fibróticos residuales, así como secuelas de eventos tromboembólicos (Sibila et al., 2020). Estas alteraciones reducen la superficie de intercambio gaseoso, alteran la relación ventilación/perfusión y se asocian con descenso de la capacidad de difusión y desaturación con el esfuerzo, lo que genera disnea al ejercicio y limitación funcional (Sibila et al., 2020). Los resultados del estudio EuCARE POSTCOVID son coherentes con este modelo: el fenotipo de “secuelas respiratorias”, en el que la disnea es un síntoma central, se observó con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad aguda más grave y mayor carga de hospitalización, y aunque la intensidad y el número de síntomas disminuyen a los 6–18 meses, un subgrupo mantiene disnea a largo plazo (Santoro et al., 2025). Este patrón sugiere que, en parte de los pacientes, el daño estructural pulmonar y vascular no se resuelve por completo, prolongando la sensación de falta de aire (Santoro et al., 2025; Sibila et al., 2020).

En tercer lugar, en pacientes con COVID leve y exploraciones normales, la disnea parece explicarse mejor por un patrón de hiperventilación crónica o disfuncional. En una serie de casos con disnea persistente y estudios estructurales y funcionales (imagen, espirometría, difusión, prueba de esfuerzo) sin alteraciones significativas, la prueba de provocación de hiperventilación mostró una recuperación anormalmente lenta del CO_2 espirado y una ventilación minuto mantenida por encima de lo esperado, compatibles con un patrón ventilatorio desproporcionado (Ritter et al., 2024). En estos pacientes, la sensación de disnea no se relaciona con un déficit objetivo de oxigenación ni con obstrucción o restricción medibles, sino con una alteración en el control de la ventilación y en la respuesta al CO_2 , que mantiene al individuo en un estado de hiperventilación relativa (Ritter et al., 2024). Este mecanismo explica la disnea “sin hallazgos” en pruebas convencionales y orienta hacia intervenciones de reeducación ventilatoria y rehabilitación, más que hacía tratamientos dirigidos a secuelas estructurales (Ritter et al., 2024).

Finalmente, la literatura sobre disnea y COVID-19 describe un cuarto eje: las alteraciones neurocognitivas en la percepción de la disnea (Hentsch et al., 2021). La experiencia de disnea resulta de la integración de señales aferentes procedentes de quimiorreceptores y mecanorreceptores respiratorios con procesos afectivos y

cognitivos en áreas corticales y límbicas (Hentsch et al., 2021). La infección por SARS-CoV-2, al afectar tanto al aparato respiratorio como al sistema nervioso central, puede modificar estos circuitos, de forma que algunos pacientes presenten disnea desproporcionada a la magnitud de la alteración fisiológica objetiva, mientras que otros cursan hipoxemia con escasa sensación de falta de aire (Hentsch et al., 2021). Además, factores como ansiedad, depresión y antecedentes de síntomas respiratorios previos pueden modular fuertemente la intensidad percibida del síntoma (Hentsch et al., 2021; Ritter et al., 2024).

En conjunto, los artículos revisados coinciden en que la disnea post-COVID no es un fenómeno monolítico. En pacientes con enfermedad grave previa predominan los mecanismos estructurales (pulmonares, vasculares y de vía aérea superior), mientras que en pacientes con COVID leve, pruebas normales y evolución prolongada cobran mayor importancia los patrones de hiperventilación crónica y las alteraciones en la percepción central del esfuerzo respiratorio (Hentsch et al., 2021; P et al., 2025; Ritter et al., 2024; Santoro et al., 2025; Sibila et al., 2020). Esta heterogeneidad fisiopatológica justifica la necesidad de una evaluación individualizada del paciente con disnea post-COVID, integrando la valoración de estructuras (parénquima, vasculatura, laringe/tráquea), función ventilatoria y dimensión neurocognitiva del síntoma.

Hiperventilación crónica tras COVID leve

En un pequeño grupo de pacientes con COVID-19 leve, sin hospitalización y con pruebas complementarias normales, se observó que la disnea persistente se asociaba a un patrón de hiperventilación crónica objetivado mediante prueba de provocación (Ritter et al., 2024). Tras un estímulo de hiperventilación controlada, la recuperación de la presión parcial de CO₂ al final de la espiración fue anormalmente lenta y la ventilación minuto se mantuvo por encima de los valores esperados, compatible con un patrón ventilatorio disfuncional (Ritter et al., 2024).

Aunque estos pacientes no presentaban los síntomas típicos de un síndrome de hiperventilación aguda, los hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2

podría desencadenar o desenmascarar una predisposición a la hiperventilación crónica, dando lugar a disnea en ausencia de lesión estructural demostrable (Ritter et al., 2024). Se plantea como hipótesis una desregulación del control ventilatorio central, potencialmente relacionada con la expresión de receptores ACE2 y el posible neurotropismo del virus en estructuras del tronco encefálico implicadas en la regulación de la respiración (Hentsch et al., 2021; Ritter et al., 2024).

Este mecanismo es especialmente relevante en pacientes jóvenes, con COVID leve y evaluación convencional normal, en quienes la disnea podría responder mejor a intervenciones orientadas a reentrenamiento ventilatorio y rehabilitación que a tratamientos dirigidos a daño estructural (Hentsch et al., 2021; Ritter et al., 2024).

Dimensión neurocognitiva y afectiva de la disnea

Una revisión centrada en disnea y COVID-19 propone que la disnea, al igual que el dolor, es una experiencia multidimensional que resulta de la integración de señales aferentes respiratorias con componentes afectivos y cognitivos en redes corticales que incluyen ínsula anterior, corteza cingulada y estructuras límbicas (Hentsch et al., 2021). La COVID-19 puede afectar tanto al parénquima pulmonar como al sistema nervioso central; la encefalopatía aguda y otros cuadros neuropsiquiátricos podrían modificar la forma en que el cerebro procesa y percibe las señales respiratorias (Hentsch et al., 2021).

Este marco ayuda a explicar fenómenos aparentemente paradójicos, como la “hipoxia silenciosa” en fase aguda (hipoxemia con escasa disnea) y, en fases posteriores, la presencia de disnea desproporcionada respecto a las alteraciones fisiológicas medibles (Hentsch et al., 2021). Asimismo, factores como edad, sexo, comorbilidad, ansiedad y depresión influyen en la intensidad y el carácter desagradable de la disnea, contribuyendo a la variabilidad interindividual y entre estudios (Hentsch et al., 2021).

Los estudios revisados muestran un patrón coherente pero heterogéneo de disnea post-COVID, condicionado por diferencias en población, gravedad inicial, métodos de evaluación y duración del seguimiento.

En grandes cohortes de seguimiento, la disnea se integra en un fenotipo respiratorio que tiende a mejorar con el tiempo, aunque un subgrupo mantiene síntomas más allá de 12–18 meses (Santoro et al., 2025). En este contexto, la disnea se asocia sobre todo a secuelas estructurales y funcionales pulmonares y vasculares, especialmente en quienes requirieron hospitalización y soporte respiratorio (Santoro et al., 2025; Sibila et al., 2020).

En series de centros terciarios de otorrinolaringología, la disnea se vincula con mayor frecuencia a secuelas laringotraqueales en pacientes previamente intubados o traqueostomizados, lo que sitúa la vía aérea superior como fuente relevante de síntomas en ese subgrupo (P et al., 2025).

En contraste, en pacientes con COVID leve y pruebas normales, la disnea persistente parece obedecer a mecanismos de hiperventilación crónica y disfunción ventilatoria, más que a daño estructural, lo que introduce un fenotipo funcional distinto (Ritter et al., 2024).

Finalmente, la perspectiva neurofisiológica resalta que, en todos estos escenarios, la percepción de disnea está modulada por circuitos centrales y factores psicosociales, lo que puede explicar por qué pacientes con una carga estructural similar refieren grados de disnea muy diferentes y por qué algunos presentan síntomas intensos pese a exploraciones normalizadas (Hentsch et al., 2021).

Las discrepancias en prevalencia y duración de la disnea entre estudios pueden atribuirse principalmente a:

- Diferencias en el tipo de población (hospitalizados vs ambulatorios, presencia de intubación/traqueostomía, gravedad inicial) (P et al., 2025; Santoro et al., 2025; Sibila et al., 2020).

- Umbrales temporales distintos para definir “persistencia” (≥ 4 semanas, ≥ 12 semanas, seguimiento hasta 24 meses) (Hentsch et al., 2021; Ritter et al., 2024; Santoro et al., 2025; Sibila et al., 2020).
- Formas de captación del síntoma (autoinforme simple, escalas como mMRC, pruebas específicas de hiperventilación, enfoque multidimensional) (Hentsch et al., 2021; Ritter et al., 2024; Sibila et al., 2020).
- Manejo variable de síntomas y comorbilidades previas, que pueden contribuir a la disnea en el periodo post-infeccioso (Ritter et al., 2024).

A pesar de estas diferencias, los trabajos coinciden en considerar la disnea post-COVID como un problema clínico relevante, multifactorial y potencialmente crónico en una minoría de pacientes, que exige enfoques diagnósticos y terapéuticos personalizados (Hentsch et al., 2021; P et al., 2025; Ritter et al., 2024; Santoro et al., 2025; Sibila et al., 2020).

3.3. Anosmia e hiposmia

La anosmia se define como la ausencia completa de función olfatoria, mientras que la hiposmia corresponde a una disminución cuantitativa de la capacidad para percibir olores, ambas englobadas dentro del término “disosmia”, que incluye también parosmia y fantosmia (Riccardi et al., 2023). En el contexto de la infección por SARS-CoV-2, el compromiso del olfato adquirió relevancia por su elevada frecuencia, su frecuente rol como síntoma inicial y el impacto funcional y psicosocial asociado.

Las alteraciones súbitas del olfato (hiposmia o anosmia) y del gusto (hipogeusia o disgeusia) constituyen síntomas frecuentes en la fase aguda de la COVID-19. Su prevalencia es muy variable, situándose entre el 5% y el 85% de las personas infectadas por SARS-CoV-2, y representan el primer síntoma en aproximadamente un tercio de los casos. La pérdida del olfato es la alteración más común, alcanzando una prevalencia del 77% cuando se evalúa con métodos objetivos. Estas manifestaciones se observan con mayor frecuencia en adultos jóvenes,

predominan en mujeres y son más habituales en cuadros leves o moderados (Bouza et al., 2021).

En la mayoría de los pacientes, tanto la disfunción olfatoria como la gustativa se resuelven de manera completa durante el primer o segundo mes. Sin embargo, los estudios publicados muestran una duración muy variable: entre el 17–56% de los casos persisten a las 4 semanas, 10–23% a las 8 semanas y 4–46% a las 12 semanas, por lo que pueden incluirse dentro del síndrome post-COVID (Bouza et al., 2021).

Una publicación realizó en una amplia cohorte de pacientes, tanto ambulatorios como hospitalizados, encontró tasas de recuperación del 75–85% a los 60 días y del 95% a los 6 meses. La duración media de la pérdida del olfato fue de $21,6 \pm 17,9$ días. Más de un tercio de los afectados recuperó el olfato en los primeros 14 días desde el inicio de la disfunción, mientras que otro tercio continuó con síntomas hasta los 45 días. La severidad inicial de la alteración olfatoria fue el principal factor predictor de persistencia durante los primeros dos meses (Bouza et al., 2021).

Frecuencia y características clínicas

La disfunción olfatoria (anosmia o hiposmia) se ha descrito en aproximadamente la mitad de los pacientes con COVID-19. Una revisión reciente estima una prevalencia global de alteraciones olfatorias del 52,73% en pacientes infectados (Riccardi et al., 2023), mientras que un metaanálisis citado en guías clínicas reporta pérdida del olfato en el 55% de los casos (Walker et al., 2020). En una cohorte francesa monocéntrica de 114 pacientes con COVID-19 confirmado, el 47% presentó anosmia, con edad media de 47 años y predominio femenino (67%) (Klopfenstein et al., 2020).

En cuanto a la presentación clínica, la anosmia relacionada con COVID-19 suele instaurarse de forma aguda. En la serie francesa, el síntoma apareció en promedio 4,4 días después del inicio del cuadro infeccioso, habitualmente como tercer síntoma en el curso clínico (Klopfenstein et al., 2020). En encuestas en línea y otras

series, la pérdida de olfato se describe como súbita e intensa, y en algunos casos precede al diagnóstico de COVID-19; en una cohorte se observó anosmia en cerca del 73% de los pacientes, siendo el síntoma inicial en aproximadamente el 26,6% (Riccardi et al., 2023). Además, hasta un 16% puede presentar anosmia como manifestación aislada, sin otros síntomas respiratorios relevantes (Walker et al., 2020).

La anosmia post-COVID se asocia de forma muy frecuente con disgeusia; en la cohorte francesa, el 85% de los pacientes con anosmia presentó alteración del gusto concomitante (Klopfenstein et al., 2020). Otros síntomas acompañantes incluyen tos, fiebre, cefalea, mialgias y diarrea, con una tasa de neumonía radiológicamente documentada cercana al 28% en dicho grupo (Klopfenstein et al., 2020).

El pronóstico de la anosmia aguda por COVID-19 es, en general, favorable. En la serie francesa, la duración media de la anosmia fue de 8,9 días, con recuperación en el 98% de los casos antes de los 28 días de seguimiento (Klopfenstein et al., 2020). De forma concordante, se estima que 9 de cada 10 pacientes con pérdida olfatoria relacionada con COVID-19 presentan mejoría sustancial del olfato dentro de las primeras cuatro semanas (Walker et al., 2020). No obstante, alrededor del 10,6% muestra ausencia de mejoría al mes, lo que sugiere la transición hacia formas persistentes de hiposmia o anosmia post-COVID (Walker et al., 2020). Estos casos prolongados constituyen el foco principal de la literatura más reciente sobre terapias específicas (Riccardi et al., 2023).

Mecanismos fisiopatológicos propuestos

Desde el punto de vista etiológico, las causas de pérdida de olfato se han clasificado clásicamente en conductivas (obstáculo físico para que los odorantes alcancen el epitelio olfatorio) y sensorioneurales (alteración de la detección o transmisión neural de los estímulos olfatorios) (Walker et al., 2020). En la población general, antes de la pandemia, la disfunción olfatoria tenía una prevalencia puntual cercana al 19,1%, con incremento notable en edades avanzadas, pero con etiologías diversas

(rinosinusitis, traumatismo craneal, enfermedades neurodegenerativas, entre otras) (Walker et al., 2020).

En la anosmia asociada a COVID-19, la evidencia disponible sugiere un mecanismo predominantemente sensorineural, con afectación del neuroepitelio olfatorio más que una obstrucción nasal significativa. El epitelio olfatorio está compuesto por neuronas sensoriales olfatorias, células sustentaculares, células basales y glándulas de Bowman; las neuronas expresan receptores acoplados a proteínas G en sus cilios y transmiten la señal a través del bulbo olfatorio hacia áreas corticales límbicas (Riccardi et al., 2023). La infección por SARS-CoV-2, mediante la interacción de la proteína S con el receptor ACE2 en células epiteliales de la vía aérea superior, puede desencadenar inflamación local, daño de células de sostén y alteración de la microarquitectura del neuroepitelio, comprometiendo así la transducción de los estímulos odoríferos (Riccardi et al., 2023).

En los casos de anosmia persistente, se han planteado mecanismos de daño y regeneración incompleta del neuroepitelio olfatorio. La revisión de terapias post-COVID resalta la importancia de procesos inflamatorios crónicos, del fallo en vías neurotróficas y de la alteración de rutas bioquímicas específicas, como la señalización dependiente de retinoides (Riccardi et al., 2023). La insuficiencia de ácido retinoico en el epitelio olfatorio se asocia con fracaso de células progenitoras y compromiso en la diferenciación de nuevas neuronas olfatorias, lo que podría traducirse en hiposmia crónica (Riccardi et al., 2023).

Asimismo, algunos fármacos en investigación (como la combinación de palmitoiletanolamida y luteolina PEA-LUT y la solución peptídica Cerebrolysin) se han propuesto por su potencial efecto neuroprotector y neurorestaurador sobre el neuroepitelio olfatorio, subrayando el papel de la inflamación neural y de la plasticidad neuronal en la fisiopatología de la anosmia prolongada (Riccardi et al., 2023).

Evaluación clínica y pruebas olfatorias

La mayoría de pacientes con pérdida aguda del olfato durante la pandemia se valoran inicialmente en atención primaria. Las guías recomiendan considerar toda anosmia de inicio súbito, sin causa alternativa evidente (por ejemplo, rinosinusitis grave o masa obstructiva), como potencialmente asociada a SARS-CoV-2 mientras el virus circule localmente, y orientar la realización de pruebas diagnósticas según el tiempo de evolución (RT-PCR en los primeros 7–10 días o serología después de ese periodo) (Walker et al., 2020).

Aunque la mayoría de los pacientes experimentan recuperación espontánea y no requieren estudios extensos, se aconseja investigar de forma urgente la anosmia que se prolonga más de seis semanas o aquella asociada a síntomas neurológicos inexplicados, con el fin de descartar patología central (tumores de surco olfatorio, lesiones expansivas, etc.), si bien la tasa de hallazgos significativos es baja (Walker et al., 2020). La evaluación otorrinolaringológica con endoscopia nasal y, cuando se justifique, estudios de imagen, permite descartar causas estructurales y orientar el diagnóstico diferencial.

Para cuantificar la anosmia e hiposmia, se utilizan baterías de pruebas olfatorias validadas. En los ensayos clínicos sobre terapias post-COVID se han empleado diferentes métodos, como pruebas de identificación breve (p. ej., Brief Smell Identification Test) y baterías como “Sniffin’ Sticks”, que valoran umbral, discriminación e identificación; la exposición repetida a olores seleccionados en estos protocolos ha mostrado mejorías significativas en la función olfatoria (Riccardi et al., 2023; Walker et al., 2020). Sin embargo, la diversidad de instrumentos utilizados constituye una limitación metodológica, pues dificulta la comparación entre estudios y genera sesgos en la interpretación de la eficacia terapéutica (Riccardi et al., 2023).

Abordaje terapéutico de la anosmia e hiposmia post-COVID

En la fase aguda, el manejo se centra en la educación del paciente y en medidas de seguridad. Se recomienda explicar el curso habitualmente benigno del síntoma, enfatizando que la mayoría de afectados experimenta una mejoría sustancial en las primeras cuatro semanas (Klopfenstein et al., 2020; Walker et al., 2020). Adicionalmente, se aconseja extremar la atención a caducidad de alimentos y asegurar el correcto funcionamiento de detectores de humo hasta la recuperación del olfato (Walker et al., 2020).

La intervención no farmacológica de elección es el entrenamiento olfatorio, que consiste en la exposición repetida y estructurada a olores intensos durante varias semanas. Una revisión de estudios intervencionales apoya su utilidad en pérdidas de olfato sensorineurales, y tanto las guías nacionales como los consensos internacionales sobre disfunción olfatoria post-COVID lo señalan como pilar del tratamiento (Riccardi et al., 2023; Walker et al., 2020).

El uso de corticoides intranasales puede considerarse en algunos pacientes, especialmente cuando coexisten signos de inflamación nasal, aunque la evidencia específica en anosmia COVID-19 es limitada. Las guías desaconsejan el empleo rutinario de corticoides orales en presencia de infección aguda sospechada o confirmada por el riesgo potencial de empeorar el curso de la enfermedad (Walker et al., 2020). De forma concordante, un consenso internacional reciente sobre manejo de la disfunción olfatoria post-COVID recomienda mantener el entrenamiento olfatorio como estrategia central y no indicar corticoides sistémicos fuera de estudios clínicos hasta disponer de mayor evidencia (Riccardi et al., 2023).

En cuanto a terapias farmacológicas emergentes para anosmia e hiposmia persistentes, la revisión de ensayos clínicos en curso identifica 18 estudios activos distribuidos en fases 1 a 4, que evalúan distintos fármacos y estrategias (Riccardi et al., 2023). Entre las intervenciones más prometedoras se encuentran la combinación PEA-LUT, con propiedades antiinflamatorias y neuroprotectoras, y la solución peptídica Cerebrolysin, con efecto neurotrófico sobre el neuroepitelio

olfatorio (Riccardi et al., 2023). Otros abordajes en evaluación incluyen suplementos de ácidos grasos omega-3, teofilina intranasal, insulina intranasal, irrigaciones nasales con corticoides, ácidos retinoicos en aerosol combinados con vitamina D e incluso formulaciones intranasales de ivermectina (Riccardi et al., 2023). Sin embargo, los autores enfatizan que la heterogeneidad de los diseños, la variedad de pruebas olfatorias empleadas y el corto seguimiento impiden, por el momento, establecer conclusiones firmes sobre su eficacia, por lo que se consideran aún intervenciones experimentales (Riccardi et al., 2023).

Los tres trabajos analizados convergen en señalar que la anosmia e hiposmia asociadas a COVID-19 constituyen manifestaciones frecuentes, con una prevalencia cercana al 50–55% de los pacientes infectados, y que suelen acompañarse de disgeusia y otros síntomas sistémicos, pero pueden presentarse como síntoma inicial o aislado (Klopfenstein et al., 2020; Riccardi et al., 2023; Walker et al., 2020). La cohorte francesa ofrece una descripción detallada del perfil clínico agudo, mostrando un inicio rápido, duración relativamente corta y recuperación casi completa antes de cuatro semanas, mientras que el artículo de consulta clínica destaca que, aunque la mayoría de los pacientes mejora en este plazo, existe un subgrupo cercano al 10% sin recuperación a un mes, lo que justifica el seguimiento y la evaluación dirigida (Klopfenstein et al., 2020; Walker et al., 2020).

Por su parte, la revisión de terapias post-COVID traslada el foco desde la fase aguda hacia la anosmia persistente, integrando hallazgos de fisiopatología y ensayos clínicos en curso. Este trabajo refuerza la hipótesis de un daño predominantemente sensorineural con alteración del neuroepitelio olfatorio, propone mecanismos específicos (p. ej., insuficiencia de ácido retinoico, inflamación crónica, disfunción de progenitores neuronales) y plantea estrategias farmacológicas potencialmente neuroregenerativas (Riccardi et al., 2023).

En conjunto, los estudios apoyan un abordaje escalonado: en la fase aguda, identificación precoz de la anosmia/hiposmia como marcador clínico de infección, consejería y entrenamiento olfatorio sistemático como primera línea; en los casos

persistentes, evaluación más amplia y participación en ensayos clínicos cuando esté disponible, manteniendo una actitud prudente respecto al uso de corticoides sistémicos. La persistencia de lagunas de conocimiento en particular, la ausencia de biomarcadores pronósticos, la heterogeneidad de las pruebas olfatorias y la escasez de datos a largo plazo justifica la necesidad de continuar investigando los mecanismos subyacentes y las intervenciones dirigidas para la anosmia e hiposmia post-COVID.

3.4. Complicación estructural principal: fibrosis pulmonar pos-COVID-19

La fibrosis pulmonar pos-COVID-19 se reconoce como una de las principales secuelas estructurales en los sobrevivientes de enfermedad grave por SARS-CoV-2, especialmente en quienes cursaron con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y requirieron cuidados intensivos (Guo et al., 2024; Nalbandian et al., 2021). La infección severa produce un daño alveolar difuso y una respuesta inflamatoria desregulada que pueden desencadenar remodelado fibrótico persistente, con características que se asemejan a las observadas en la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (Guo et al., 2024; Ribeiro Carvalho et al., 2024).

En términos de frecuencia, las revisiones narrativas disponibles subrayan que, aunque la mayoría de los pacientes con COVID-19 se recuperan sin secuelas respiratorias relevantes, el subgrupo que desarrolla neumonía grave y SDRA presenta un riesgo significativo de secuelas intersticiales y cambios fibróticos residuales (Guo et al., 2024; Nalbandian et al., 2021). En series de seguimiento radiológico de pacientes hospitalizados, Singh et al. describen que una proporción importante mantiene anomalías en la tomografía computarizada (TC) de tórax hasta un año después del episodio agudo, incluyendo opacidades en vidrio esmerilado, bronquiectasias de tracción y áreas en panal de abeja, con mayor prevalencia en quienes requirieron hospitalización y soporte ventilatorio (Nalbandian et al., 2021). Estos hallazgos apoyan la consideración de la fibrosis pulmonar pos-COVID-19 como la complicación estructural dominante en el espectro de secuelas respiratorias de la infección grave.

Desde el punto de vista fisiopatológico, Zheng et al. describen que el SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) para infectar principalmente el epitelio respiratorio, produciendo daño alveolar difuso en los casos graves (Guo et al., 2024). La infección desencadena una intensa respuesta inflamatoria sistémica caracterizada por elevación de citocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, TNF- α , entre otras) que favorecen la activación de fibroblastos y la expresión de genes profibróticos, incluyendo TGF- β 1, factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF) y fibronectina (Guo et al., 2024). Adicionalmente, se ha descrito una población de macrófagos derivados de monocitos CD163+ con firma génica asociada a fibrosis, que contribuye a la respuesta fibroproliferativa en la fase avanzada de la enfermedad. La tormenta de citocinas y la respuesta inmune desregulada pueden acelerar el engrosamiento y la cicatrización del parénquima pulmonar en pocos días, a diferencia de la progresión gradual típica de otras neumonías intersticiales (Guo et al., 2024).

Singh et al. señalan que, además del daño alveolar directo, la disfunción endotelial, la activación de neutrófilos y la formación de trampas extracelulares (NETs) también participan en la génesis del remodelado intersticial (Nalbandian et al., 2021). El patrón radiológico de neumonía organizativa es el más frecuentemente observado en la fase aguda de COVID-19, y en una proporción de casos evoluciona hacia un remodelado fibrótico con distorsión arquitectural (Nalbandian et al., 2021). La presencia de anomalías persistentes en la TC a los 12 meses, que incluyen vidrio esmerilado residual, bronquiectasias de tracción y panalización, refuerza la hipótesis de que una parte de los pacientes desarrolla enfermedad intersticial crónica pos-COVID-19 (Nalbandian et al., 2021).

Los factores de riesgo asociados a fibrosis pulmonar pos-COVID-19 incluyen la edad avanzada, el sexo masculino y la presencia de comorbilidades como obesidad, diabetes tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad coronaria, que son también factores de riesgo conocidos para la FPI (Guo et al., 2024; Nalbandian et al., 2021). La gravedad de la infección aguda, la necesidad de ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) y las estancias prolongadas en unidades de cuidados intensivos se relacionan con un mayor riesgo de anomalías radiológicas y deterioro

funcional a medio plazo (Guo et al., 2024; Nalbandian et al., 2021). En el seguimiento, muchos pacientes presentan reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), alteraciones espirométricas restrictivas y limitación de la capacidad de ejercicio, hallazgos coherentes con un compromiso intersticial difuso (Nalbandian et al., 2021).

No obstante, la historia natural de la fibrosis pulmonar pos-COVID-19 permanece en estudio. Zheng et al. resumen datos de series de seguimiento que muestran mejoría progresiva de las imágenes en TC y de los parámetros funcionales en una proporción de pacientes durante los primeros meses posteriores al alta, lo que sugiere que parte de las alteraciones fibróticas podrían ser reversibles o representar una fase de neumonía organizativa en resolución (Guo et al., 2024). Sin embargo, Singh et al. advierten que un subgrupo mantiene cambios fibróticos estructurados y disnea incapacitante más allá del año, con potencial de evolucionar hacia formas progresivas de enfermedad pulmonar intersticial (Nalbandian et al., 2021). Esta variabilidad interindividual plantea la necesidad de seguimiento estrecho y de criterios que permitan identificar tempranamente a quienes podrían beneficiarse de intervenciones específicas.

En este contexto, la rehabilitación pulmonar (RP) ha adquirido un papel central como estrategia terapéutica no farmacológica para mitigar el impacto funcional de la fibrosis pos-COVID-19. Sanclemente-Cardoza et al. destacan que la infección pulmonar por COVID-19 puede dejar secuelas graves, entre ellas fibrosis pulmonar, que condicionan un deterioro significativo de la función respiratoria, la capacidad funcional y la calidad de vida (Sanclemente-Cardoza et al., 2024). Su revisión sobre rehabilitación pulmonar extrahospitalaria en fibrosis pos-COVID-19 concluye que los programas estructurados que integran fisioterapia respiratoria, entrenamiento de la musculatura respiratoria, ejercicios aeróbicos y de fortalecimiento muscular periférico, educación en autocuidado y soporte psicosocial constituyen una intervención clave para restaurar la independencia funcional y reducir la disnea (Sanclemente-Cardoza et al., 2024).

Los autores subrayan que la RP ambulatoria, adaptada a las limitaciones y comorbilidades de cada paciente, se asocia con mejoría de la capacidad de ejercicio, disminución de la fatiga y menor necesidad de rehospitalizaciones en personas con secuelas fibróticas tras COVID-19 (Sanclemente-Cardoza et al., 2024). De forma concordante, Singh et al. señalan que las intervenciones multidisciplinarias, que incluyen rehabilitación respiratoria y abordaje de factores extrapulmonares (decondicionamiento físico, fragilidad, afectación cardiovascular y neuropsicológica), son esenciales para el manejo integral de la disnea persistente en la condición pos-COVID-19 (Nalbandian et al., 2021).

En síntesis, la evidencia disponible indica que la fibrosis pulmonar pos-COVID-19 representa la complicación estructural predominante en los sobrevivientes de enfermedad grave por SARS-CoV-2, con un espectro que va desde cambios potencialmente regresivos hasta formas persistentes y posiblemente progresivas de enfermedad intersticial. Las revisiones analizadas coinciden en el papel central del SDRA, la inflamación sistémica desregulada y el soporte ventilatorio avanzado como determinantes del daño fibrótico, al tiempo que resaltan la importancia de la rehabilitación pulmonar extrahospitalaria como herramienta fundamental para reducir la disnea, mejorar la capacidad funcional y optimizar la calidad de vida de estos pacientes (Guo et al., 2024; Nalbandian et al., 2021; Sanclemente-Cardoza et al., 2024).

Alteraciones en las pruebas de función pulmonar

La evaluación de la función pulmonar constituye un componente central en el seguimiento de pacientes con síndrome pos-COVID-19, por cuanto permite objetivar el impacto de la infección sobre la mecánica ventilatoria y el intercambio gaseoso. Las pruebas de función pulmonar (PFP) más empleadas en este contexto son la espirometría, la medición de los volúmenes pulmonares y, especialmente, la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO), consideradas herramientas accesibles, no invasivas y reproducibles para detectar secuelas estructurales y funcionales del aparato respiratorio en la fase de convalecencia (Johnston et al., 2023; Vasconcello L et al., 2020). Las guías de la British Thoracic

Society recomiendan realizar estas evaluaciones a partir de los tres meses tras el alta, sobre todo cuando existe sospecha de enfermedad intersticial, aunque gran parte de los estudios disponibles han efectuado las PFP en fases más precoces (alrededor del primer mes post-infección), lo que puede sobreestimar las alteraciones por la persistencia de inflamación aguda (Cornelissen et al., 2024; Vasconcello L et al., 2020).

Capacidad de difusión (DLCO)

Entre las variables respiratorias, la DLCO se ha identificado de manera consistente como el parámetro más frecuentemente afectado en los pacientes recuperados de COVID-19. Una revisión narrativa sobre evaluación respiratoria pos-COVID-19 describe una alta prevalencia de alteración de la capacidad de difusión, con estudios que reportan cifras entre 44 % y 56 % cuando las PFP se realizan durante el primer mes posterior a la infección, frente a un 16 % cuando la valoración se difiere a los tres meses (Vasconcello L et al., 2020). Esta variación refuerza la importancia del momento de la evaluación para distinguir entre inflamación residual y secuelas estructurales estables.

En una serie local de 234 pacientes atendidos en una unidad de función pulmonar en Cuenca (Ecuador), se observó una disminución de la DLCO en el 21,8 % de los sujetos, de los cuales un 2,6 % presentaba compromiso categorizado como grave (Johnston et al., 2023). Estos hallazgos se interpretan como indicativos de daño en el lecho alveolo-capilar por ejemplo, fibrosis incipiente, inflamación persistente o alteraciones del tejido intersticial y son coherentes con la literatura internacional, donde la reducción de la capacidad de difusión se reconoce como el hallazgo funcional predominante en el síndrome pos-agudo de COVID-19 (Cornelissen et al., 2024; Johnston et al., 2023).

El estudio multicéntrico P4O2, que combinó una cohorte prospectiva con una revisión sistemática sobre función pulmonar a los 3-6 meses tras la infección aguda, encontró que el porcentaje medio de DLCO predicho fue de $79,8 \pm 20,0$ %, con un 40,2 % de los pacientes por debajo del límite inferior de la normalidad (LLN)

(Cornelissen et al., 2024). En el mismo trabajo, un metaanálisis previo mostró que alrededor del 20 % de los pacientes presentaba alguna alteración en las PFP (reducción de DLCO, volúmenes pulmonares o patrón obstructivo), siendo la disminución de la DLCO la anomalía más frecuente (Cornelissen et al., 2024). Estos datos confirman que la afectación del intercambio gaseoso puede persistir más allá de la fase aguda, incluso en individuos previamente sanos.

Cambios espirométricos y patrones ventilatorios

En cuanto a la mecánica ventilatoria, la mayor parte de la evidencia señala que las alteraciones espirométricas pos-COVID-19 se expresan principalmente como patrones restrictivos, mientras que la obstrucción franca de la vía aérea es menos común. La revisión de Vasconcello-Castillo et al. reporta que el patrón restrictivo aparece aproximadamente en el 15 % de los pacientes evaluados, mientras que el patrón obstructivo se describe en torno al 7 %, con variabilidad entre estudios según los puntos de corte empleados para definir obstrucción (Vasconcello L et al., 2020).

El trabajo de Ortega Illescas y Salcedo Uriarte, realizado en una cohorte de sobrevivientes de COVID-19 en un hospital de Cuenca, evidenció un patrón restrictivo en el 27,8 % de los pacientes y un patrón obstructivo sólo en el 1,3 %, lo que subraya la predominancia de la restricción sobre la obstrucción en este grupo (Johnston et al., 2023). En la misma serie, se informó alteración de la FVC en el 39,8 % y del FEV₁ en el 29,1 % de los casos, con diferentes grados de severidad, lo que se traduce en una limitación para la expansión pulmonar asociada a daño del parénquima y del tejido intersticial (Johnston et al., 2023). El análisis de regresión lineal mostró que la disminución de FVC y FEV₁ se asocia a una reducción concomitante de la DLCO ($R^2 = 0,37$ para FVC-DLCO y $R^2 = 0,30$ para FEV₁-DLCO), lo que sugiere que, al menos en parte, las alteraciones mecánicas y de difusión comparten un sustrato fisiopatológico común (Johnston et al., 2023).

En el estudio P4O2, la FVC media fue de $89,7 \pm 18,2$ % del valor predicho, con un 24,4 % de pacientes por debajo del LLN (Cornelissen et al., 2024). Aunque la proporción de sujetos con FVC baja fue inferior a la observada para DLCO, estos

resultados confirman la presencia de un subgrupo con restricción pulmonar clínicamente relevante. Los autores también observaron que la baja DLCO era más frecuente que la FVC disminuida, tanto en la cohorte como en la literatura revisada, reforzando la idea de que el compromiso del intercambio gaseoso persiste más allá de la fase aguda con mayor intensidad que la alteración de los volúmenes pulmonares (Cornelissen et al., 2024).

Por su parte, la revisión psicofisiológica de Vlemincx et al. señala que, en la mayoría de sobrevivientes, las PFP muestran patrones de leve restricción y/o disminución de la capacidad de difusión, mientras que la obstrucción significativa de la vía aérea es infrecuente y suele asociarse a comorbilidades previas como asma o EPOC (Vlemincx et al., 2023). Este perfil se alinea con la naturaleza predominantemente intersticial y vascular de la lesión pulmonar inducida por SARS-CoV-2, más que con un fenotipo clásico de enfermedad obstructiva (Vasconcello L et al., 2020; Vlemincx et al., 2023).

Correlación con el estado funcional y síntomas

Las alteraciones en las PFP no siempre se correlacionan de manera lineal con la percepción de disnea o con las limitaciones funcionales referidas por los pacientes. Algunos individuos presentan DLCO o FVC dentro de rangos cercanos a la normalidad y, sin embargo, refieren fatiga, intolerancia al ejercicio o disnea de esfuerzo, lo que sugiere la participación de factores extrapulmonares (disfunción muscular periférica, condición cardiovascular, alteraciones psicofisiológicas de la respiración) (Vasconcello L et al., 2020; Vlemincx et al., 2023).

Vasconcello-Castillo et al. subrayan la necesidad de integrar la evaluación funcional mediante pruebas de ejercicio (test de marcha de 6 minutos, pruebas Sit-to-Stand, baterías de desempeño físico) y escalas específicas como la Post-COVID-19 Functional Status (PCFS), diseñada para monitorizar el estado funcional al alta, a corto plazo y hasta los seis meses, con el fin de captar la magnitud real del deterioro más allá de lo que muestran las PFP aisladas (Vasconcello L et al., 2020). Esta aproximación combinada es especialmente relevante en pacientes con síntomas

persistentes pero sin grandes alteraciones espirométricas, en quienes las pruebas de difusión, la capacidad de ejercicio y las escalas de funcionalidad ofrecen una visión más completa del impacto del síndrome pos-COVID-19 (Vasconcello L et al., 2020; Vlemincx et al., 2023).

En conjunto, los estudios analizados coinciden en que la principal alteración funcional en el contexto pos-COVID-19 es la reducción de la capacidad de difusión (DLCO), con prevalencias que varían desde aproximadamente 16 % cuando la evaluación se realiza a los 3 meses, hasta valores cercanos al 40–50 % cuando las pruebas se llevan a cabo en el primer mes tras la infección (Cornelissen et al., 2024; Johnston et al., 2023; Vasconcello L et al., 2020). La evidencia local de Cuenca, con una afectación de la DLCO en el 21,8 % de los pacientes y una proporción similar de restricción espirométrica, se ubica en un rango intermedio y refleja un perfil de compromiso predominantemente intersticial, con obstrucción franca poco frecuente (Johnston et al., 2023). Estos hallazgos se armonizan con la revisión sistemática y cohorte de Cornelissen et al., donde la baja DLCO (40,2 % bajo el LLN) fue más común que la reducción de FVC (24,4 %), y con reportes psicofisiológicos que describen patrones de afectación moderada del intercambio gaseoso y la mecánica pulmonar (Cornelissen et al., 2024; Vlemincx et al., 2023).

Las discrepancias entre series particularmente en la prevalencia de restricción pueden explicarse por diferencias en el momento de la evaluación, el grado de severidad de la enfermedad aguda, la presencia de comorbilidades respiratorias y los criterios usados para definir los patrones espirométricos. No obstante, el conjunto de la evidencia sugiere que la lesión alveolo-capilar (fibrosis incipiente, daño endotelial, microtrombosis y alteración de la membrana de intercambio) representa el mecanismo fisiopatológico dominante de las secuelas pulmonares pos-COVID-19, manifestándose de forma más sensible en la DLCO que en los volúmenes pulmonares (Cornelissen et al., 2024; Johnston et al., 2023; Vasconcello L et al., 2020; Vlemincx et al., 2023).

Finalmente, la limitada correlación entre parámetros funcionales y síntomas, especialmente en pacientes con disnea persistente y PFP poco alteradas, resalta

la necesidad de una aproximación integral que combine espirometría, DLCO, pruebas de ejercicio y escalas de estado funcional como la PCFS. Este enfoque integrado permite identificar mejor a los sujetos con deterioro clínicamente significativo, orientar estrategias de rehabilitación respiratoria y optimizar el seguimiento a mediano plazo.

Relación entre secuelas y comorbilidades respiratorias

La presencia de comorbilidades respiratorias crónicas condiciona de manera decisiva tanto la evolución aguda de la COVID-19 como el riesgo de desarrollar secuelas respiratorias persistentes o síndrome post-COVID (post-acute sequelae of COVID-19, PASC). El artículo de Russell y cols. plantea que las comorbilidades pueden actuar por dos vías principales: exacerbando los mecanismos patológicos de la enfermedad (por ejemplo, potenciando la inflamación pulmonar) o reduciendo la tolerancia del paciente frente a un determinado grado de lesión orgánica, especialmente a nivel respiratorio (Russell et al., 2023).

En el contexto de la fase de lesión pulmonar inflamatoria, las enfermedades respiratorias crónicas se consideran comorbilidades con un efecto particularmente relevante, disminuyen la tolerancia a la insuficiencia respiratoria hipoxémica. Russell y cols. destacan que patologías como la enfermedad respiratoria crónica y la enfermedad neuromuscular reducen de forma específica la capacidad del paciente para soportar episodios de fallo respiratorio, de modo que un grado de daño alveolar que sería manejable en un individuo sin patología de base puede precipitar insuficiencia respiratoria grave en estos pacientes. Este menor “umbral” funcional aumenta la probabilidad de requerir ventilación invasiva prolongada y, en consecuencia, incrementa el riesgo de complicaciones asociadas a cuidados críticos, como neuropatía y miopatía del paciente crítico, neumonía asociada a ventilación mecánica y delirium, que a su vez contribuyen a la mortalidad y a la carga de secuelas a largo plazo.

La revisión también discute mecanismos biológicos potenciales que vinculan comorbilidades respiratorias y desenlaces adversos. Aunque la sobreexpresión del

receptor ACE2 en la vía aérea de personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha confirmado a nivel proteico, los autores consideran más probable que la asociación entre EPOC y mortalidad por COVID-19 se explique por un umbral reducido para el fallo respiratorio, más que por una mayor entrada viral mediada por ACE2. En este sentido, el impacto de las comorbilidades respiratorias se enmarca dentro de un fenómeno más amplio de fragilidad y disminución de la reserva fisiológica, donde el estrés agudo de una infección febril puede desencadenar la descompensación de una enfermedad crónica preexistente.

En la fase de recuperación y en el desarrollo de secuelas post-agudas, las comorbilidades respiratorias continúan ejerciendo un efecto negativo. La Organización Mundial de la Salud define el PASC como la presencia de síntomas que se inician generalmente tres meses después del comienzo de la COVID-19, persisten al menos dos meses y no pueden explicarse por otro diagnóstico. A medida que se dispone de más datos, se ha demostrado que las personas con comorbilidades previas tienen más probabilidad de desarrollar PASC que aquellas sin condiciones de base. En un análisis citado por Russell y cols., la prevalencia de PASC osciló entre 2,8–5,5 % en individuos con alguna condición de salud previa, frente a 1,8 % en quienes no presentaban comorbilidades.

De forma específica, la EPOC y otras enfermedades respiratorias crónicas se han asociado con un incremento del riesgo de síntomas persistentes tras la infección aguda. En un estudio que consideró 80 comorbilidades diferentes y ajustó por carga sintomática basal y por un grupo comparador sin evidencia de infección por SARS-CoV-2, la presencia de EPOC se relacionó con un aumento del riesgo de síntomas persistentes a las 12 semanas. Este hallazgo sugiere que la enfermedad respiratoria de base no solo condiciona la gravedad inicial, sino que también favorece la perpetuación de síntomas respiratorios (disnea, tos, intolerancia al esfuerzo) y de limitaciones funcionales en la fase post-COVID.

Por otra parte, la coexistencia de multimorbilidad agrava el impacto de las comorbilidades respiratorias en las secuelas. Aproximadamente un tercio de los adultos a nivel global presenta dos o más enfermedades crónicas, proporción que

supera las dos terceras partes en mayores de 65 años. En pacientes hospitalizados por COVID-19, la mortalidad cruda en quienes tenían multimorbilidad fue más del doble que en aquellos sin múltiples comorbilidades, incluso tras ajustar por factores demográficos. Esta combinación de fragilidad, reserva funcional reducida y daño pulmonar inflamatorio agudo se traduce en una mayor probabilidad de no recuperar la función física basal, de reingresos hospitalarios y de deterioro de la calidad de vida en los supervivientes.

Finalmente, los autores resaltan que las secuelas post-COVID incluyen síntomas respiratorios prolongados, fatiga y deterioro neurocognitivo, los cuales pueden superponerse con el síndrome post-cuidados intensivos y con la morbilidad propia de las enfermedades respiratorias crónicas. En conjunto, la evidencia sintetizada indica que las comorbilidades respiratorias y la multimorbilidad no solo aumentan la susceptibilidad a formas graves de COVID-19, sino que también incrementan la probabilidad y la carga de secuelas respiratorias persistentes, configurando un perfil de pacientes que requiere seguimiento estrecho y estrategias de rehabilitación y manejo individualizado en la fase post-aguda.

Pacientes con EPOC

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) constituye una de las comorbilidades respiratorias más relevantes en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 y sus efectos a largo plazo. La EPOC se caracteriza por limitación crónica del flujo aéreo, síntomas respiratorios persistentes y episodios de exacerbación aguda que impactan de manera significativa en la calidad de vida y en la supervivencia de los pacientes. En este terreno de vulnerabilidad basal, la COVID-19 actúa como un factor adicional de desestabilización tanto en la fase aguda como en el periodo post-agudo o post-COVID-19 (Figueira Gonçalves et al., 2020; Lee & Wang, 2025).

La evidencia inicial, sintetizada en el editorial de Archivos de Bronconeumología, señala que la EPOC se asocia a un mayor riesgo de desarrollar formas graves de COVID-19, aun cuando su prevalencia entre los pacientes hospitalizados es

relativamente baja (Figueira Gonçalves et al., 2020). Un metaanálisis citado en dicho editorial mostró que en los pacientes con EPOC el riesgo de evolución grave definida como necesidad de ingreso en cuidados intensivos, ventilación mecánica o fallecimiento se multiplica aproximadamente por cuatro con respecto a sujetos sin EPOC (Figueira Gonçalves et al., 2020). En una cohorte de 1.590 casos hospitalarios confirmados, la prevalencia de EPOC fue inferior al 2%, y en una serie de pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos la prevalencia no superó el 5%, cifras llamativamente bajas en comparación con otras comorbilidades como hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus (Figueira Gonçalves et al., 2020). Esta aparente paradoja sugiere que, aunque el número de pacientes con EPOC infectados y hospitalizados pueda ser menor, el pronóstico de aquellos que desarrollan COVID-19 es claramente más desfavorable (Figueira Gonçalves et al., 2020).

En cuanto a los mecanismos fisiopatológicos, se ha descrito que el SARS-CoV-2 utiliza el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II (ACE2) como puerta de entrada a la célula, y que los niveles de ACE2 están incrementados en las vías respiratorias bajas de fumadores y pacientes con EPOC (Figueira Gonçalves et al., 2020). Este aumento de la expresión de ACE2 podría facilitar la infección viral y potenciar el daño pulmonar, lo que explicaría parcialmente la mayor gravedad observada en este grupo. Por otro lado, la EPOC se asocia a inflamación crónica y a frecuentes comorbilidades cardiovasculares, lo que puede amplificar la respuesta inflamatoria sistémica desencadenada por la COVID-19 y favorecer la aparición de complicaciones como el síndrome de distrés respiratorio agudo. El editorial también plantea la hipótesis de que ciertos tratamientos inhalados (anticolinérgicos de larga acción y corticoides inhalados), conocidos por reducir las exacerbaciones de EPOC, podrían ejercer un posible efecto modulador o “protector” sobre la respuesta inflamatoria frente al SARS-CoV-2, aunque la evidencia directa al respecto todavía es limitada (Figueira Gonçalves et al., 2020).

El estudio original reciente sobre los efectos a largo plazo de la COVID-19 en pacientes con EPOC aporta información clave para el periodo post-COVID-19 (Lee & Wang, 2025). En este trabajo retrospectivo se incluyeron 696 pacientes con

EPOC seguidos en un centro médico entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2022; 86 pacientes (12,4%) conformaron el grupo con antecedente de COVID-19 y 610 (87,6%) el grupo sin infección documentada (Lee & Wang, 2025). Los pacientes del grupo COVID-19 eran significativamente de mayor edad y, durante el seguimiento posterior a la infección, presentaron una mayor tasa anual de exacerbaciones agudas graves de EPOC, así como una mayor mortalidad en comparación con el grupo no COVID-19 (Lee & Wang, 2025).

El análisis multivariado de este estudio demostró que la infección por SARS-CoV-2 constituye un factor de riesgo independiente para el incremento de las exacerbaciones severas de EPOC en el periodo post-COVID-19. Estos resultados apoyan la idea de que la COVID-19 no es solo un evento agudo sobreañadido, sino que deja una huella clínica en la historia natural de la EPOC, manifestada como mayor inestabilidad de la enfermedad y peor evolución a medio plazo (Lee & Wang, 2025).

Dentro del grupo de pacientes con EPOC que contrajeron COVID-19, el estudio diferencia entre quienes requirieron hospitalización y quienes cursaron la infección en ámbito ambulatorio (Lee & Wang, 2025). Los pacientes hospitalizados presentaron una mayor prevalencia de insuficiencia cardíaca y mostraron cifras más bajas de capacidad vital forzada, así como menor FVC porcentual prevista, lo que sugiere que la coexistencia de disfunción cardíaca y mayor deterioro funcional pulmonar basal identifica a un subgrupo especialmente vulnerable en el contexto post-COVID-19 (Lee & Wang, 2025).

Desde la perspectiva de las secuelas y del síndrome post-COVID-19, la combinación de estos hallazgos indica que los pacientes con EPOC constituyen una población de alto riesgo. En ellos, la infección por SARS-CoV-2 se asocia a mayor probabilidad de formas graves durante la fase aguda, y a un incremento de las exacerbaciones severas y de la mortalidad en el seguimiento posterior (Figueira Gonçalves et al., 2020; Lee & Wang, 2025). Esto justifica la implementación de estrategias específicas de prevención y seguimiento, incluyendo priorización de la vacunación contra COVID-19, refuerzos periódicos, medidas de protección como el

uso de mascarilla en situaciones de riesgo y la identificación precoz de exacerbaciones en el periodo post-COVID-19. Además, el subgrupo de pacientes de edad avanzada, con insuficiencia cardiaca y peor función pulmonar basal debería considerarse prioritario para programas de control estrecho y rehabilitación respiratoria, dado su mayor riesgo de deterioro clínico tras la infección por SARS-CoV-2 (Lee & Wang, 2025).

En conjunto, la evidencia disponible en estos dos trabajos refuerza que la EPOC y la COVID-19 mantienen una relación bidireccional: la EPOC incrementa la gravedad y las complicaciones de la infección, y la COVID-19, a su vez, agrava el curso natural de la EPOC en el periodo post-agudo, aumentando la carga de exacerbaciones y el riesgo de muerte en esta población.

Fumadores crónicos

El tabaquismo crónico constituye un factor de riesgo relevante tanto para la evolución aguda de la infección por SARS-CoV-2 como para el desarrollo del síndrome post-COVID-19. Desde el inicio de la pandemia se describió que los fumadores presentaban con mayor frecuencia comorbilidades respiratorias y cardiovasculares, y que el hábito de fumar se asociaba con una mayor prevalencia de neumonía grave, ingreso en UCI, ventilación mecánica y mortalidad en comparación con no fumadores, si bien con importantes limitaciones metodológicas en las primeras series de casos (Berlin et al., 2020). En este contexto de susceptibilidad basal, la infección por SARS-CoV-2 puede actuar como desencadenante de daño pulmonar agudo y persistente, favoreciendo la aparición de síntomas prolongados en fumadores crónicos en la fase post-aguda.

Desde el punto de vista fisiopatológico, el tabaquismo genera inflamación crónica de la vía aérea, aumento de la permeabilidad epitelial, hiperproducción de moco y alteración del aclaramiento mucociliar, lo que incrementa el riesgo de infecciones respiratorias y empeora su curso clínico (Berlin et al., 2020). Además, la exposición al humo de tabaco se asocia con una regulación al alza del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el epitelio bronquial y en los neumocitos

tipo II, considerado el principal sitio de unión del SARS-CoV-2 para la entrada al hospedero (Brake et al., 2020). Estudios histológicos en tejido pulmonar han mostrado una expresión aumentada de ACE2 en fumadores y, en mayor medida, en pacientes con EPOC, mientras que en no fumadores sanos la expresión es mínima o ausente (Brake et al., 2020). Esta sobreexpresión de ACE2, sumada al daño estructural previo inducido por el tabaco, podría facilitar la infección viral, favorecer una mayor carga viral inicial y perpetuar mecanismos de inflamación y remodelado pulmonar que se prolongan más allá de la fase aguda, contribuyendo a la sintomatología post-COVID-19 en fumadores crónicos.

Los datos sobre la relación entre tabaquismo activo y gravedad de la COVID-19 aguda han sido, sin embargo, heterogéneos. Algunas series hospitalarias chinas describieron una mayor proporción de fumadores actuales entre los pacientes con enfermedad grave o críticos, así como entre quienes alcanzaron un desenlace compuesto de ingreso a UCI, ventilación mecánica o muerte, en comparación con casos no graves (Berlin et al., 2020). Estas observaciones llevaron a considerar el tabaquismo como un posible factor modificable en la progresión de la neumonía por SARS-CoV-2 (Berlin et al., 2020). No obstante, un metaanálisis de cinco estudios con 1 399 pacientes no encontró una asociación estadísticamente significativa entre tabaquismo activo y formas graves de COVID-19, destacando la baja potencia de los estudios, la escasa calidad de los datos sobre consumo y la amplia imprecisión de las estimaciones (Lippi & Henry, 2020). En conjunto, la evidencia sugiere que, aunque el efecto independiente del tabaquismo sobre la gravedad aguda sigue siendo objeto de debate, su impacto indirecto a través de comorbilidades asociadas (EPOC, enfermedad cardiovascular, diabetes) es clínicamente relevante (Berlin et al., 2020; Lippi & Henry, 2020).

En la fase post-aguda, la relación entre tabaquismo crónico y síndrome post-COVID-19 es más consistente. Una revisión narrativa reciente que analizó 36 estudios, con más de un millón de sujetos, concluyó que existe evidencia “convinciente” que vincula el tabaquismo con un mayor riesgo de desarrollar manifestaciones de la enfermedad post-aguda (Trofor et al., 2024). En varios estudios de cohorte incluidos en dicha revisión, el tabaquismo actual o previo se

asoció con una mayor probabilidad de presentar síntomas persistentes ≥ 12 semanas tras la infección, mayor número de manifestaciones, mayor gravedad percibida y mayor impacto negativo en la calidad de vida (Trofor et al., 2024). Además, diversos trabajos señalaron que los fumadores con long COVID experimentan una resolución más tardía de los síntomas, mayor limitación funcional y más dificultades para reincorporarse al trabajo, lo que refuerza el papel del tabaquismo como factor pronóstico desfavorable en la convalecencia (Trofor et al., 2024).

Las manifestaciones post-COVID-19 que muestran una asociación más consistente con el tabaquismo incluyen la esfera respiratoria (disnea persistente, tos crónica, alteraciones funcionales), síntomas cardiovasculares (taquicardia, hipertensión, síntomas de intolerancia al esfuerzo) y alteraciones neurocognitivas y de salud mental (deterioro de memoria, ansiedad, depresión, trastornos del sueño) (Trofor et al., 2024). En algunos estudios resumidos en la revisión, el tabaquismo se identificó como predictor independiente de síntomas respiratorios prolongados, deterioro funcional medido por escalas específicas post-COVID-19 y presencia de alteraciones radiológicas residuales semanas o meses después de la infección aguda (Trofor et al., 2024). Estas asociaciones son coherentes con los mecanismos descritos: inflamación crónica inducida por el tabaco, daño estructural pulmonar, alteraciones de la microcirculación y posible modulación del eje ACE2/angiotensina, que podrían amplificar y prolongar el daño tisular originado por el SARS-CoV-2 (Brake et al., 2020; Trofor et al., 2024).

Por otro lado, la literatura subraya la complejidad de la interacción entre tabaquismo y COVID-19. Algunos estudios no encontraron un efecto claro del tabaquismo sobre el riesgo de long COVID, mientras que otros reportaron relaciones significativas solo en subgrupos (por ejemplo, mujeres, personas mayores o pacientes con comorbilidades específicas) (Trofor et al., 2024). Asimismo, se describen dificultades metodológicas recurrentes: clasificación dicotómica imprecisa de “fumador/no fumador”, ausencia de información sobre carga tabáquica (paquetes-año), y posible sesgo de selección y de recuerdo en estudios retrospectivos o basados en encuestas telefónicas (Lippi & Henry, 2020; Trofor et al., 2024). Estas

limitaciones obligan a interpretar con cautela las estimaciones cuantitativas, pero no invalidan la tendencia general que apunta a un mayor riesgo de secuelas post-COVID-19 en fumadores crónicos.

Finalmente, los autores coinciden en que, ante la evidencia disponible, el abandono del tabaco debe considerarse una intervención clave en la prevención y manejo del síndrome post-COVID-19 (Brake et al., 2020; Lippi & Henry, 2020; Trofor et al., 2024). La combinación de mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias, sobreexpresión del receptor ACE2, presencia frecuente de comorbilidades y asociación con peor evolución funcional y calidad de vida en la fase post-aguda, justifica que los fumadores crónicos con antecedente de COVID-19 sean identificados como grupo de alto riesgo para seguimiento estrecho, evaluación funcional respiratoria y cardiovascular, y acceso prioritario a programas de cesación tabáquica y rehabilitación (Brake et al., 2020; Trofor et al., 2024). En la práctica clínica, la documentación sistemática del estado tabáquico y de la carga de exposición debe integrarse en la estratificación de riesgo de los pacientes post-COVID-19 para orientar intervenciones preventivas y terapéuticas dirigidas a esta población vulnerable (Berlin et al., 2020; Brake et al., 2020; Lippi & Henry, 2020; Trofor et al., 2024).

Inmunodeprimidos

Los pacientes inmunodeprimidos constituyen un grupo particularmente vulnerable frente a la infección por SARS-CoV-2 debido a la alteración deliberada o adquirida de la respuesta inmune, ya sea por enfermedades autoinmunes, patología renal, hepática o cardíaca que requieren trasplante de órganos, o por el uso prolongado de fármacos inmunosupresores como corticosteroides y quimioterapia oncológica (Cajamarca-baron et al., 2020; Veronica, 2021). Estos tratamientos, al suprimir la acción del sistema inmunológico, aumentan el riesgo de adquisición de infecciones respiratorias en el contexto de la pandemia por COVID-19 y plantean dilemas en la toma de decisiones terapéuticas antes, durante y después del episodio agudo de la infección (Cajamarca-baron et al., 2020; Veronica, 2021).

La evidencia inicial sobre COVID-19 en pacientes con algún grado de inmunosupresión fue limitada y se basó en series pequeñas y revisiones narrativas. En la revisión de Cajamarca-Barón et al., que analiza cáncer, trasplante de órgano sólido, inmunodeficiencias primarias y VIH, se describió que los pacientes con cáncer sometidos a tratamiento reciente (cirugía o quimioterapia) presentan un riesgo incrementado de desenlaces adversos, mientras que en trasplantados renales, hepáticos y cardíacos, así como en inmunodeficiencias primarias y en personas con VIH con adecuada supresión viral, los estudios disponibles no mostraron una tendencia consistente hacia peores desenlaces en comparación con la población inmunocompetente (Cajamarca-baron et al., 2020). Esta heterogeneidad sugiere que el impacto de la inmunosupresión depende tanto de la enfermedad de base como del tipo e intensidad del tratamiento inmunomodulador (Cajamarca-baron et al., 2020; Veronica, 2021).

La revisión sistemática de Angamarca-Pomavilla profundiza en las fases pre, intra y postinfección por COVID-19 en pacientes bajo inmunosupresión, destacando dos ejes principales: el elevado riesgo de contagio asociado a la condición inmunodeprimida y la escasez de evidencia robusta para guiar el ajuste de los regímenes inmunosupresores (Veronica, 2021). Este trabajo coincide en que los pacientes oncológicos y aquellos con enfermedad cardiovascular presentan mayor probabilidad de desenlaces desfavorables, mientras que en otros subgrupos (pacientes reumatológicos, trasplantados estables) no se han documentado consistentemente peores resultados clínicos, aunque las conclusiones se consideran provisionales por la limitada calidad y número de estudios disponibles (Cajamarca-baron et al., 2020; Veronica, 2021). Un hallazgo relevante es que la interrupción no supervisada de la inmunosupresión por temor al contagio se ha observado con frecuencia y se asocia a riesgo de reagudización de la enfermedad de base y potencial descompensación clínica (Veronica, 2021).

En contraste con las series iniciales, el estudio de cohorte nacional español de Suárez-García et al. aporta datos cuantitativos sólidos sobre el impacto pronóstico de la inmunosupresión en pacientes hospitalizados por COVID-19 (Suárez-García et al., 2021). En una muestra de más de 13 000 pacientes, aproximadamente uno

de cada seis cumplía criterios de inmunosupresión (trasplante de órgano sólido, neoplasias sólidas o hematológicas activas y/o tratamiento crónico con inmunosupresores sistémicos, biológicos o corticosteroides) (Suárez-García et al., 2021). Los pacientes inmunosuprimidos presentaron una probabilidad significativamente mayor de mortalidad intrahospitalaria en comparación con los pacientes no inmunodeprimidos, aun tras ajustar por edad, dependencia funcional y comorbilidades cardiovasculares, renales, hepáticas y metabólicas (Suárez-García et al., 2021).

Al analizar subgrupos específicos, se observó que los pacientes con neoplasias sólidas o hematológicas, los receptores de trasplante de órgano sólido y aquellos que recibían tratamiento inmunosupresor crónico previo al ingreso presentaban riesgos de muerte aún más elevados (Suárez-García et al., 2021). El cáncer sólido y, en mayor medida, las neoplasias hematológicas (como leucemias y linfomas), así como la condición de trasplantado, se asociaron a un incremento claro de la mortalidad intrahospitalaria frente a la población no inmunosuprimida (Cajamarca-baron et al., 2020; Suárez-García et al., 2021). De forma similar, el uso crónico de corticosteroides sistémicos, fármacos inmunosupresores clásicos y terapias biológicas se relacionó con un aumento significativo del riesgo de muerte, lo que resalta el peso pronóstico de la inmunosupresión farmacológica sostenida en el contexto de la hospitalización por COVID-19 (Cajamarca-baron et al., 2020; Suárez-García et al., 2021; Veronica, 2021).

Además de la mortalidad, la cohorte española demostró que los pacientes inmunodeprimidos presentan una mayor frecuencia de complicaciones intrahospitalarias graves, incluyendo neumonía bacteriana asociada, síndrome de distrés respiratorio agudo, insuficiencia cardíaca, eventos tromboembólicos venosos, coagulopatía y fallo multiorgánico, así como estancias hospitalarias más prolongadas que sus contrapartes inmunocompetentes (Suárez-García et al., 2021). Aunque este estudio no evaluó específicamente el síndrome post-COVID ni el seguimiento a largo plazo, la combinación de mayor gravedad inicial, alta carga de complicaciones y prolongación de la hospitalización sugiere que los pacientes inmunosuprimidos, en especial aquellos con cáncer activo, trasplante de órgano

sólido o exposición crónica a inmunosupresores, podrían tener un riesgo superior de secuelas respiratorias, cardiovasculares y funcionales en la fase post-aguda (Cajamarca-baron et al., 2020; Suárez-García et al., 2021; Veronica, 2021).

En el periodo posterior a la infección, la literatura revisada insiste en la necesidad de equilibrar la reintroducción y ajuste de la inmunosupresión para evitar tanto la recaída de la enfermedad de base como un posible incremento en la susceptibilidad a reinfecciones u otras complicaciones infecciosas. Angamarca-Pomavilla plantea que algunos esquemas inmunomoduladores podrían incluso tener un efecto beneficioso al limitar la progresión de la respuesta inflamatoria severa, pero advierte que las decisiones sobre reducir dosis, cambiar fármacos o suspender temporalmente determinados agentes deben individualizarse, considerando la evolución clínica del paciente, la presencia de comorbilidades y la disponibilidad de evidencia específica para cada contexto (Veronica, 2021). La ausencia de estudios prospectivos que describan de manera sistemática la evolución funcional y las secuelas a mediano y largo plazo en pacientes inmunodeprimidos tras la infección por SARS-CoV-2 constituye una brecha importante de conocimiento, lo que justifica la necesidad de investigaciones dirigidas a este subgrupo de alto riesgo en el ámbito del síndrome post-COVID-19 (Cajamarca-baron et al., 2020; Suárez-García et al., 2021; Veronica, 2021).

Influencia de la vacunación en Post-COVID 19

La vacunación frente a SARS-CoV-2 se ha consolidado como la principal estrategia para reducir hospitalizaciones, ingresos a UCI y mortalidad por COVID-19. Sin embargo, su papel sobre la condición post-COVID-19 (PCC) o long COVID ha requerido análisis específicos, dado que esta entidad afecta a un porcentaje relevante de personas entre tres y seis meses después de la infección aguda, especialmente en individuos no vacunados (Zambrano-Sánchez et al., 2024). En este contexto, la evidencia disponible sugiere que la inmunización, particularmente con esquemas completos y refuerzos, ejerce un efecto protector tanto sobre la incidencia como sobre la gravedad y la duración de las secuelas post-agudas.

Un *scoping review* reciente realizado en las Américas identificó ocho estudios observacionales en Centro y Sudamérica y el Caribe (principalmente Brasil y México), que incluyeron 11.333 participantes, de los cuales el 69,3 % eran mujeres (Zambrano-Sánchez et al., 2024). Este trabajo mostró que la vacunación contra SARS-CoV-2, en especial con tres o más dosis, se asocia con una reducción del riesgo de desarrollar long COVID y con menor duración de los síntomas, aunque con heterogeneidad relevante entre estudios, definiciones y esquemas vacunales (Zambrano-Sánchez et al., 2024). En análisis de regresión logística multivariable en una cohorte hispana, dos dosis se asociaron a menor riesgo de PCC en comparación con no vacunación, mientras que una dosis tuvo efecto neutro, y los resultados para tres o más dosis mostraron un beneficio menos consistente (Zambrano-Sánchez et al., 2024). Otros estudios en trabajadores de la salud brasileños describieron una disminución marcada del riesgo con cuatro dosis, apoyando una relación dosis-respuesta a favor de esquemas de refuerzo (Zambrano-Sánchez et al., 2024).

Más allá de la incidencia, la vacunación también influiría en la persistencia y severidad de los síntomas. En la misma revisión, la administración de dos o más dosis se asoció con menor probabilidad de persistencia de síntomas más allá de los tres meses y con tiempos más cortos hasta la resolución clínica de la PCC en comparación con personas no vacunadas o con esquemas incompletos (Zambrano-Sánchez et al., 2024). Algunas cohortes latinoamericanas mostraron que los individuos con long COVID no completamente vacunados presentaban con mayor frecuencia síntomas respiratorios, fatiga, trastornos metabólicos (hipertensión, diabetes) y necesidad de oxigenoterapia durante la fase aguda, lo que sugiere que la inmunización podría atenuar tanto la expresión aguda como la carga de secuelas posteriores (Zambrano-Sánchez et al., 2024).

La evidencia de países de ingresos altos es congruente con estos hallazgos. Meta-análisis incluidos en el *scoping review* de Zambrano-Sánchez et al. reportan que dos dosis de vacuna se asocian con una reducción significativa del riesgo de long COVID frente a no vacunados y a quienes reciben solo una dosis, mientras que estudios de cohortes poblacionales en Europa han descrito reducciones del 50 %

aproximadamente en la probabilidad de desarrollar síntomas persistentes (Zambrano-Sánchez et al., 2024). Estos datos refuerzan la noción de que los esquemas completos y los refuerzos sucesivos tienen un efecto protector incremental sobre la condición post-COVID-19.

En pacientes hospitalizados por COVID-19, los datos clínicos también respaldan un efecto beneficioso de la vacunación sobre las secuelas post-agudas. En un estudio prospectivo italiano con seguimiento multidisciplinario a dos meses y un año tras el alta, los pacientes no vacunados presentaron una evolución intrahospitalaria más grave (mayor ingreso en UCI y mayor necesidad de soporte de oxígeno) y, en el seguimiento, mostraron con mayor frecuencia miocarditis, tromboembolismo pulmonar, alteraciones tomográficas residuales y deterioro funcional respiratorio, en comparación con los vacunados (Birtolo et al., 2024). A un año, la disnea persistente, la tos/cronicidad rinusinusítica y los síntomas psicológicos fueron significativamente más prevalentes en los sobrevivientes no vacunados (Birtolo et al., 2024). Los autores concluyen que las vacunas no solo mejoran los desenlaces agudos, sino que también podrían reducir la prevalencia de long COVID en este grupo de alto riesgo (Birtolo et al., 2024).

Desde el punto de vista fisiopatológico, los datos sintetizados en la revisión de las Américas indican que el efecto protector de la vacunación podría explicarse por varios mecanismos: reducción de la carga viral y de la persistencia de RNA funcional en tejidos, menor disfunción microvascular y endotelial, modulación de la respuesta inflamatoria sistémica y prevención de la desregulación inmune prolongada (Zambrano-Sánchez et al., 2024). Asimismo, la menor frecuencia de complicaciones cardiovasculares y tromboembólicas tardías en vacunados sugiere que la inmunización interrumpe cascadas patológicas implicadas en parte de las manifestaciones de la PCC (Birtolo et al., 2024; Zambrano-Sánchez et al., 2024).

No obstante, la relación entre vacunación y post-COVID-19 no es uniforme. El *scoping review* destaca estudios latinoamericanos con efectos neutros para uno o dos dosis sobre el riesgo de long COVID, así como resultados divergentes en la persistencia de síntomas según tipo de vacuna, edad, sexo, comorbilidades y

momento de la vacunación respecto a la infección (antes o después, y en diferentes olas variantes) (Zambrano-Sánchez et al., 2024). Estas diferencias reflejan problemas metodológicos (definiciones dispares de PCC, tiempos de seguimiento variables, ausencia de fenotipado estandarizado) y desigualdades contextuales (cobertura vacunal, refuerzos, acceso a servicios) que limitan la comparabilidad. En conjunto, la evidencia disponible sugiere que la vacunación contra SARS-CoV-2 ejerce una influencia favorable sobre la condición post-COVID-19, al reducir la probabilidad de desarrollar long COVID, atenuar la severidad de sus manifestaciones y acortar la duración de los síntomas, especialmente cuando se alcanza un esquema completo con refuerzos. Sin embargo, la magnitud del beneficio varía entre contextos y poblaciones, por lo que se requieren estudios longitudinales robustos en América Latina que utilicen definiciones homogéneas de PCC y consideren el tipo de vacuna, el número de dosis, la temporalidad respecto a la infección y los factores de riesgo clínicos de los pacientes (Birtolo et al., 2024; Zambrano-Sánchez et al., 2024).

Implicaciones clínicas y propuestas de seguimiento

El síndrome post-COVID o COVID persistente se ha consolidado como un problema de salud pública de gran magnitud, con impacto clínico, funcional, laboral y organizativo para los sistemas sanitarios. Series de seguimiento muestran que entre el 40 y el 70% de los pacientes pueden mantener algún síntoma entre las 8 y las 12 semanas tras la infección aguda, y hasta casi la mitad continúa sintomática a los 6–12 meses, con interferencia relevante en la calidad de vida y en la reincorporación laboral (Davis et al., 2023; Vicente et al., 2020). En este contexto, las implicaciones clínicas del cuadro obligan a un cambio de paradigma en la atención al paciente con antecedente de COVID-19 y a la implementación de estrategias estructuradas de seguimiento

Implicaciones clínicas

Desde el punto de vista clínico, el síndrome post-COVID se caracteriza por un espectro multisistémico de síntomas fatiga, disnea con pruebas respiratorias

normales, dolor torácico inespecífico, “niebla mental”, alteraciones del sueño, trastornos ansioso-depresivos, manifestaciones cardiovasculares, trombóticas, neurológicas, digestivas y endocrinas que en muchos casos persisten más allá de las 12 semanas y no se explican por otra etiología (Davis et al., 2023; Vicente et al., 2020). Esta presentación heterogénea se asocia a dificultades diagnósticas, riesgo de infravaloración de los síntomas y elevada utilización de recursos sanitarios, incluyendo aumento de reconsultas, reingresos y mortalidad en comparación con otros motivos de hospitalización (Vicente et al., 2020).

La definición operativa propuesta por NICE y retomada por Boix y Merino distingue entre síntomas persistentes entre 4 y 12 semanas (“ongoing symptomatic COVID-19”) y síndrome post-COVID cuando la sintomatología se mantiene más allá de las 12 semanas en ausencia de diagnóstico alternativo (Vicente et al., 2020). Este umbral temporal tiene implicaciones directas para la práctica clínica, marca el momento a partir del cual es necesario un abordaje más estructurado, orientado a descartar otras causas y a planificar intervenciones específicas de rehabilitación y apoyo psicosocial.

Asimismo, la clasificación propuesta de las manifestaciones post-COVID en secuelas orgánicas (pulmonares, cardiovasculares, neurológicas, trombóticas, renales, reproductivas), complicaciones asociadas a la hospitalización y estancia en UCI, descompensación de comorbilidades previas, aparición de nuevas enfermedades (autoinmunes, metabólicas, psiquiátricas) y toxicidad farmacológica permite afinar la evaluación clínica y orientar el seguimiento según la categoría predominante (Davis et al., 2023; Vicente et al., 2020). Esta estratificación es crucial para priorizar recursos, definir circuitos de derivación y ajustar la intensidad del seguimiento.

Finalmente, desde la salud pública, se ha estimado que, incluso con incidencias conservadoras del 10–20%, el síndrome post-COVID afectaría a cientos de miles de personas en países con alta carga de infección, lo que obliga a planificar una respuesta asistencial y de investigación sostenida a largo plazo (Davis et al., 2023; Vicente et al., 2020).

Propuestas de seguimiento clínico

A partir de la evidencia disponible y de las recomendaciones derivadas de revisiones recientes, se propone un modelo de seguimiento escalonado, integrado y multidisciplinario:

1. Vías clínicas coordinadas entre atención primaria y especializada

Boix y Merino plantean la necesidad de establecer circuitos asistenciales formales que integren atención primaria, servicios hospitalarios y consultas monográficas de COVID, utilizando tanto la atención presencial como la telemedicina (Vicente et al., 2020). En este modelo:

- Los pacientes con hospitalización prolongada o sospecha de secuelas al alta deben ser citados de forma sistemática en una consulta COVID para valoración integral y planificación del seguimiento individualizado (Vicente et al., 2020).
- Los pacientes hospitalizados sin secuelas evidentes pero con enfermedad moderada-grave se benefician de una evaluación telefónica estructurada a las 12 semanas; si se objetivan síntomas persistentes, se deriva a una evaluación protocolizada en atención primaria (Vicente et al., 2020).
- Los pacientes manejados de forma ambulatoria deben ser evaluados inicialmente en atención primaria, a demanda del paciente, con criterios claramente establecidos para derivación a la consulta especializada o para seguimiento en el primer nivel (Vicente et al., 2020).

Este enfoque coordinado mejora la accesibilidad, optimiza el uso de recursos especializados y permite una respuesta más homogénea y equitativa.

2. Estructura temporal del seguimiento

Con base en la evolución descrita de los síntomas y en los estudios de cohortes, se recomienda:

- Una valoración precoz (4–8 semanas) dirigida a identificar secuelas graves, complicaciones trombóticas, descompensación de comorbilidades y factores de riesgo de mala evolución (Vicente et al., 2020).

- Una evaluación clave alrededor de las 12 semanas, momento en que se define el diagnóstico de síndrome post-COVID y en el que la persistencia de síntomas justifica una evaluación clínica integral, incluyendo historia detallada, exploración física dirigida, escalas de fatiga y calidad de vida, cribado de ansiedad/depresión y pruebas complementarias seleccionadas (espirometría, pruebas de imagen, biomarcadores) según la presentación clínica (Davis et al., 2023; Vicente et al., 2020).
 - Controles posteriores a medio y largo plazo (6–12 meses) en pacientes con síntomas persistentes, alto impacto funcional o hallazgos objetivos, dado que una proporción significativa continúa con síntomas más allá del año (Davis et al., 2023; Vicente et al., 2020).
- 3. Contenido mínimo de la valoración de seguimiento** Los dos documentos enfatizan que la evaluación debe ser global, evitando tanto la trivialización de los síntomas como la realización indiscriminada de pruebas innecesarias (Davis et al., 2023; Vicente et al., 2020). En la práctica, el seguimiento debería incluir:
- Caracterización detallada de los síntomas (inicio, evolución, factores desencadenantes) y su impacto en las actividades de la vida diaria y en la capacidad laboral (Vicente et al., 2020).
 - Evaluación respiratoria (oximetría, función pulmonar, imagen) en caso de disnea, tos o dolor torácico, así como valoración cardiovascular, neurológica y de salud mental según la clínica predominante.
 - Identificación sistemática de diagnósticos alternativos o concomitantes (nueva enfermedad autoinmune, metabólica, psiquiátrica, toxicidad farmacológica), lo que condiciona el plan terapéutico y el pronóstico (Vicente et al., 2020).
- 4. Rehabilitación y autocuidado supervisado** Las recomendaciones internacionales recogidas en la revisión de COVID persistente subrayan la importancia de programas de rehabilitación individualizados, con especial prudencia en pacientes con fenotipos similares a la encefalomiелitis miálgica/síndrome de fatiga crónica, en los que se debe priorizar el manejo del esfuerzo (“*pacing*”), la rehabilitación gradual y el apoyo a la autogestión, siguiendo principios extrapolados de las guías para ME/CFS y de las

orientaciones de la OMS para rehabilitación post-COVID (Davis et al., 2023). Estos programas deben coordinarse entre medicina física y rehabilitación, neumología, cardiología y salud mental, incorporando educación en estrategias de ahorro de energía, manejo del sueño y soporte psicológico.

- 5. Información al paciente y apoyo psicosocial** Se recomienda proporcionar información estandarizada a los pacientes sobre: síntomas frecuentes, signos de alarma, expectativas realistas respecto a la evolución, tiempos de recuperación y retorno progresivo al trabajo (Vicente et al., 2020). La creación de grupos de apoyo, redes de pacientes y el acompañamiento psicológico pueden mitigar el impacto emocional, la sensación de invalidación (“*medical gaslighting*”) y la pérdida de confianza en el sistema sanitario (Davis et al., 2023; Vicente et al., 2020).
- 6. Prevención mediante vacunación y políticas de salud** Tanto la editorial como la revisión destacan que la vacunación reduce el riesgo de desarrollar COVID persistente y, por tanto, debe considerarse una herramienta central de prevención secundaria y terciaria, con mensajes explícitos en las campañas de salud pública de que prevenir la infección aguda también disminuye la probabilidad de secuelas a largo plazo (Davis et al., 2023; Vicente et al., 2020). Además, se subraya la necesidad de políticas que aborden determinantes sociales de la salud, adaptaciones laborales y protección social para personas con limitaciones funcionales prolongadas.
- 7. Articulación asistencia-investigación** Finalmente, ambos trabajos coinciden en la necesidad de integrar la práctica clínica con la investigación, mediante la creación de grandes cohortes multicéntricas, registros clínicos estandarizados y protocolos homogéneos de recogida de datos que permitan identificar biomarcadores, fenotipos y dianas terapéuticas, siguiendo modelos como la cohorte PHOSP-COVID (Davis et al., 2023; Vicente et al., 2020). Esta integración es esencial para generar evidencia robusta que refine, en el tiempo, las estrategias de seguimiento clínico descritas y evite que el síndrome post-COVID se convierta en un “*brain fog*” también para los sistemas de salud.

En conjunto, las implicaciones clínicas del síndrome post-COVID obligan a estructurar un seguimiento longitudinal, multidisciplinario y centrado en el paciente, apoyado en vías clínicas coordinadas, rehabilitación prudente, educación y apoyo psicosocial, políticas preventivas basadas en la vacunación y una estrecha articulación con la investigación traslacional.

Diagnóstico por medio de imágenes

El diagnóstico por medio de imágenes constituye un pilar fundamental en la evaluación de las secuelas pulmonares posteriores a la infección por SARS-CoV-2. La tomografía computarizada (TC) de tórax permite identificar con precisión cambios estructurales persistentes derivados del daño alveolar agudo, la inflamación residual y los procesos de reparación o remodelación pulmonar descritos en pacientes post-COVID (Han et al., 2024; Singh et al., 2020).

Hallazgos no fibróticos en la tomografía computarizada

Tras la fase aguda, una proporción significativa de pacientes presenta alteraciones no fibróticas que representan procesos inflamatorios o reparativos persistentes:

a) Opacidades en vidrio esmerilado (GGO)

Son uno de los hallazgos más frecuentes en el seguimiento a largo plazo y reflejan disminución parcial de la aireación por inflamación subyacente, daño alveolar en resolución o neumonía organizada persistente (Han et al., 2024; Singh et al., 2020). Estas opacidades pueden ser periféricas, basales o difusas y muestran tendencia a disminuir con el tiempo.

b) Reticulación fina

Corresponde a líneas inter e intralobulillares delgadas que reflejan reparación postinflamatoria. En pacientes con secuelas leves, estas reticulaciones suelen ser reversibles o disminuir en extensión durante el seguimiento prolongado (Han et al., 2024).

c) Engrosamiento septal

Refleja alteraciones intersticiales residuales o compromiso vascular secundario al daño endotelial característico de COVID-19. Se observa frecuentemente asociado a GGO, constituyendo parte del patrón de daño alveolar difuso en resolución (Singh et al., 2020).

d) Bandas parenquimatosas

Representan zonas de atelectasia o cicatrización leve, comunes en fases de recuperación de enfermedades virales graves y reportadas de forma consistente en el seguimiento de neumonía por COVID-19 (Singh et al., 2020).

Cambios fibróticos

Cuando la reparación tisular se acompaña de remodelación estructural persistente, pueden observarse en TC diversas alteraciones compatibles con cambios fibróticos, aunque no constituyen fibrosis confirmada sin correlación histológica. Dichas alteraciones son designadas como *fibrotic-like changes*.

a) Distorsión arquitectónica

Incluye desplazamiento o deformación de la anatomía pulmonar normal, observada en pacientes con secuelas más graves (Han et al., 2024).

b) Bronquiectasias o bronquiolectasias por tracción

Secundarias a retracción del parénquima pulmonar, reflejan remodelación crónica y han sido descritas especialmente en pacientes que cursaron enfermedad severa o ARDS por COVID-19 (Han et al., 2024; Singh et al., 2020).

c) Panalización

Aunque infrecuente, se puede identificar varios quistes pequeños, sugiere un proceso avanzado de remodelación y daño irreversible, parecido a patrones de fibrosantes inespecíficos descritos en otras enfermedades intersticiales (Singh et al., 2020).

d) Reticulación gruesa persistente

A diferencia de la reticulación fina reversible, esta reticulación es más extensa y estable a lo largo del tiempo, lo cual es indicativo de remodelación más establecida (Han et al., 2024).

Evolución temporal de los hallazgos

Los estudios longitudinales muestran que los hallazgos no fibróticos tienden a disminuir progresivamente durante los primeros años posteriores a la infección, mientras que las alteraciones fibróticas se mantienen relativamente estables sin progresión marcada (Han et al., 2024). La persistencia de GGO o reticulación puede corresponder a procesos como neumonía organizada o patrones intersticiales residuales (Singh et al., 2020).

Correlación fisiopatológica

Los patrones radiológicos descritos reflejan mecanismos bien documentados en la literatura:

- Daño alveolar difuso persistente.
- Reparación incompleta con organización del exudado.
- Remodelación intersticial en subgrupos susceptibles.
- Alteraciones vasculares asociadas a microtrombosis y disfunción endotelial (Singh et al., 2020).

La presencia de estas alteraciones se correlaciona con síntomas como disnea y disminución de la capacidad de difusión pulmonar, incluso en ausencia de daño fibrótico establecido (Han et al., 2024).

Diferenciación entre cambios inflamatorios y fibróticos

La TC permite distinguir entre:

- **Cambios reversibles:** GGO, bandas parenquimatosas, reticulación fina.
- **Cambios posiblemente irreversibles:** distorsión arquitectónica, bronquiectasias por tracción, panalización.

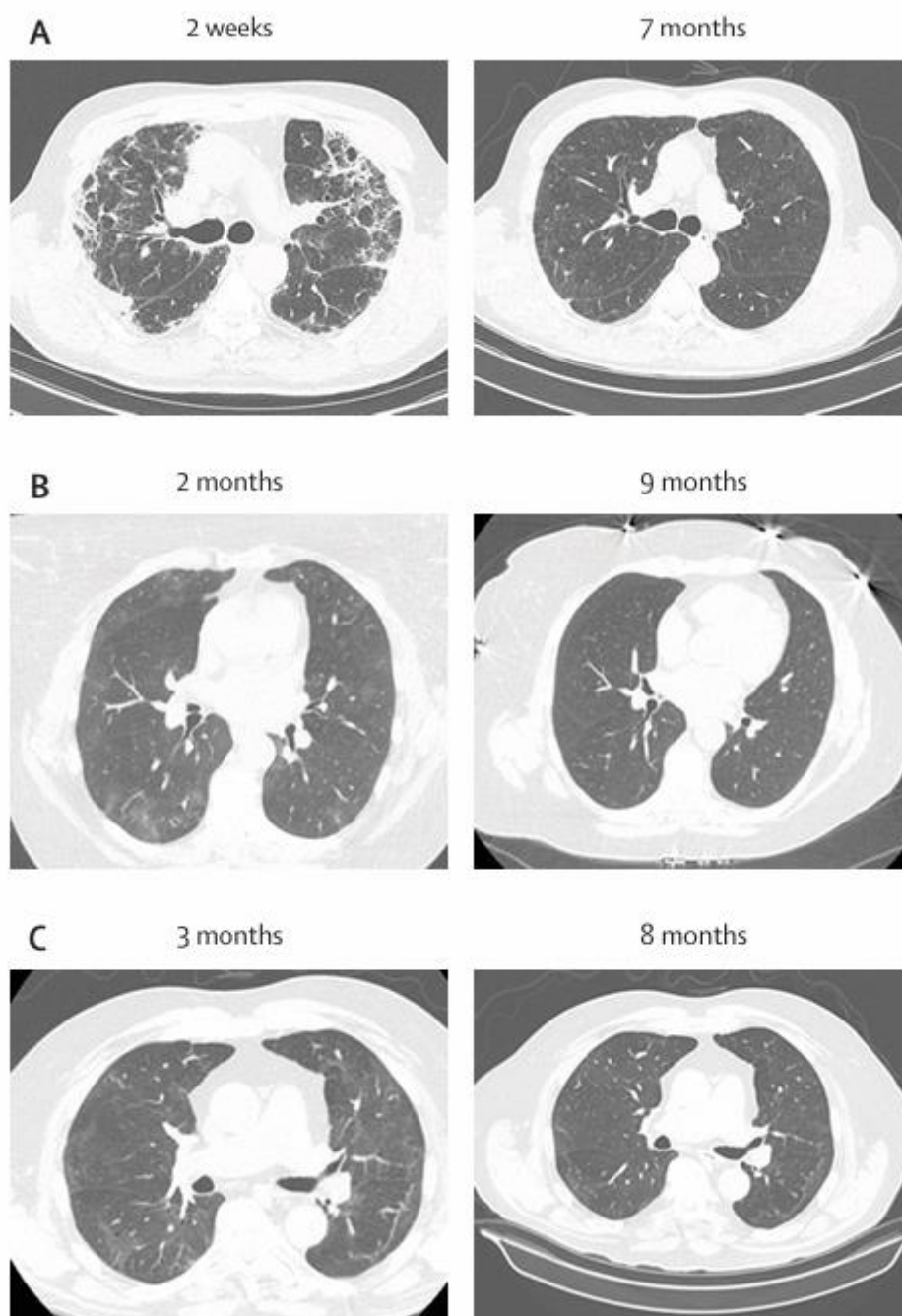
No obstante, la confirmación de fibrosis requiere correlación clínica e idealmente histopatológica, la TC por sí sola puede sobreestimar la fibrosis post-COVID (Singh et al., 2020).

Relevancia clínica del diagnóstico por imágenes

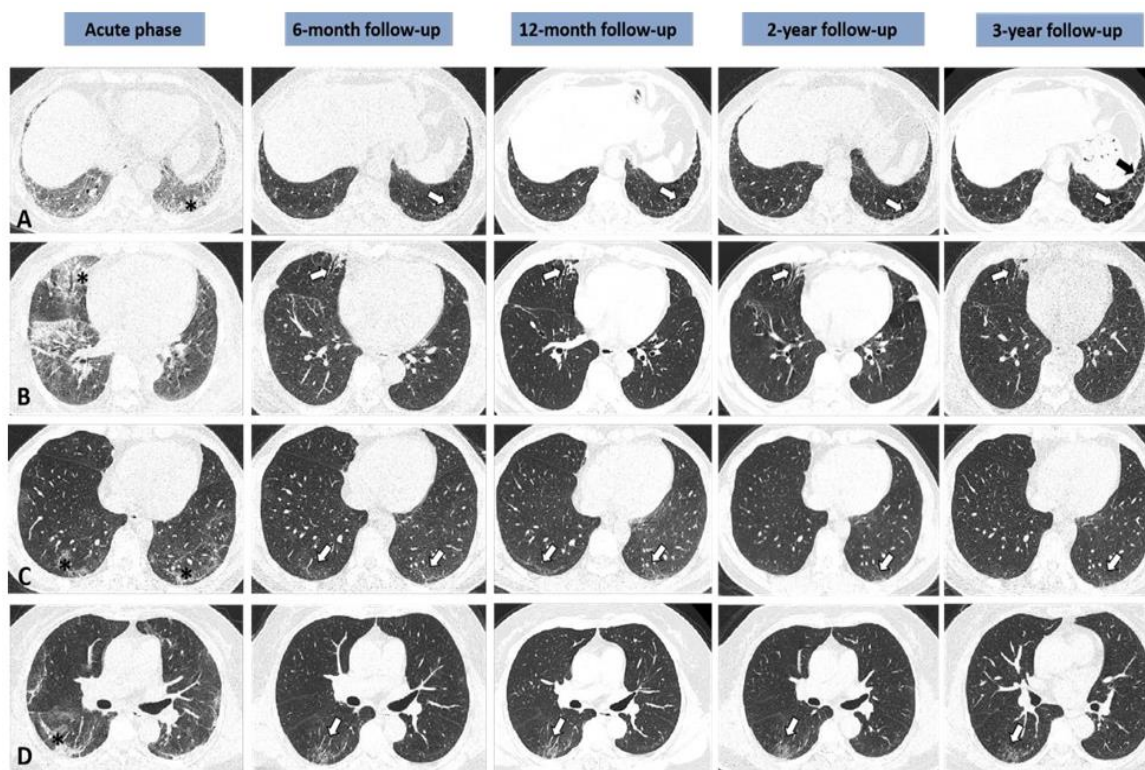
El rol de la TC es fundamental para:

- Identificar secuelas pulmonares estructurales.
- Determinar la causa pulmonar de síntomas persistentes.
- Seleccionar pacientes para rehabilitación pulmonar dirigida.
- Vigilar casos con cambios fibróticos y evaluar su estabilidad en el tiempo.
- Diferenciar síntomas de origen parenquimatoso de aquellos de origen extrapulmonar, como disfunción muscular o compromiso vascular (Singh et al., 2020).

Ilustración 1. Cambios en la TC torácica tras el ingreso hospitalario por COVID-19 aguda



Fuente: Singh, S. J., Baldwin, M. M., Daynes, E., Evans, R. A., Greening, N. J., Jenkins, R. G., Lone, N. I., Mcauley, H., Mehta, P., Newman, J., Novotny, P., Smith, D. J. F., Stanel, S., Toshner, M., & Brightling, C. E. (2020)

Ilustración 2. Evolución imagenológica de paciente post-covid 19

Fuente: Han, X., Chen, L., Guo, L., Wu, L., Alwalid, O., Liu, J., Zheng, Y., Chen, L., Wu, W., Li, H., Luo, Q., Zhao, H., Zhang, L., Bai, Y., Sun, B., & Sun, T. (2024).

CONCLUSIONES

La presente revisión sistemática permitió sintetizar la evidencia disponible sobre las alteraciones respiratorias crónicas en sobrevivientes de COVID-19, abordando síntomas persistentes, función pulmonar, hallazgos radiológicos y factores clínicos asociados, en concordancia con los objetivos planteados en el estudio.

- Las secuelas respiratorias post COVID-19 representan un problema clínico frecuente y relevante, especialmente en población adulta con antecedentes de enfermedad moderada a grave. Los estudios incluidos muestran que síntomas como disnea, tos persistente y fatiga pueden mantenerse durante meses, e incluso más allá del año, afectando la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes.
- En cuanto a la función pulmonar, la alteración más reportada fue la reducción de la capacidad de difusión (DLCO), seguida de patrones restrictivos leves. Estos cambios se observaron tanto en pacientes previamente hospitalizados como en algunos casos ambulatorios, lo que evidencia la persistencia de disfunción pulmonar incluso en cuadros no críticos. La recuperación es variable, con mejoría progresiva en la mayoría de pacientes, pero con persistencia de deterioro en un subgrupo específico.
- Los hallazgos radiológicos fueron heterogéneos, pero destacan principalmente opacidades en vidrio esmerilado, reticulación y bronquiectasias de tracción, compatibles con secuelas inflamatorias y, en algunos casos, con progresión hacia fibrosis pulmonar post-COVID, especialmente en quienes cursaron con SDRA o requirieron ventilación mecánica invasiva. Estos resultados subrayan la necesidad de seguimiento torácico estructurado en pacientes con factores de riesgo clínico.

- La evidencia revisada señala que la gravedad del cuadro agudo, la presencia de comorbilidades respiratorias y metabólicas, la edad avanzada y la necesidad de soporte ventilatorio se asocian consistentemente con un mayor riesgo de desarrollar secuelas respiratorias a largo plazo. Estos factores deben guiar la priorización del seguimiento clínico y los programas de rehabilitación.
- Finalmente, las limitaciones metodológicas inherentes a los estudios observacionales, la heterogeneidad en los tiempos de seguimiento y las diferentes definiciones de síndrome post-COVID impiden una cuantificación exacta de la prevalencia de estas secuelas. Sin embargo, la consistencia de los hallazgos entre estudios respalda la pertinencia de fortalecer la investigación longitudinal y multidisciplinaria en esta área.

RECOMENDACIONES

- Fortalecer el seguimiento clínico de pacientes adultos post COVID-19, especialmente en aquellos que presentaron enfermedad moderada a grave, hospitalización, ingreso a UCI o comorbilidades respiratorias/metabólicas. La evidencia demuestra que estos grupos concentran el mayor riesgo de manifestar secuelas respiratorias prolongadas.
- Implementar evaluaciones periódicas de función pulmonar, priorizando la medición de DLCO, espirometría y pruebas de esfuerzo en pacientes con disnea, fatiga persistente o alteraciones radiológicas. La DLCO reducida fue el hallazgo funcional más prevalente y debe considerarse un biomarcador clave de seguimiento.
- Realizar estudios de imagen torácica de control, preferentemente tomografía de alta resolución (TCAR), en pacientes con síntomas persistentes o antecedentes de SDRA, ventilación mecánica o cuadros graves, dada la mayor probabilidad de desarrollar reticulación, bronquiectasias de tracción o fibrosis pulmonar post-COVID.
- Promover programas estructurados de rehabilitación respiratoria, dirigidos a pacientes con limitación funcional, intolerancia al ejercicio o disnea persistente. Estos programas deben contemplar entrenamiento físico gradual, educación respiratoria y soporte multidisciplinario desde atención primaria.
- Estandarizar el abordaje de la anosmia e hiposmia post-COVID, recomendando el entrenamiento olfatorio como primera línea terapéutica e incentivando la derivación temprana a otorrinolaringología en casos persistentes. Las intervenciones farmacológicas deben limitarse a contextos de investigación ante la falta de evidencia sólida.

- Desarrollar protocolos nacionales o institucionales de seguimiento post-COVID, que integren atención primaria, neumología, rehabilitación y salud mental. Estos circuitos asistenciales facilitarían la detección temprana de secuelas y optimizarían el uso de recursos sanitarios.

BIBLIOGRAFÍA

- Abata, A. P., Tonguino Montenegro, K. M., & Nazate Chuga, Z. R. (2023). Secuelas por COVID-19 en pacientes de 20 y 60 años que acuden al Centro de Salud “Tulcán Sur” de Ecuador. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar Del Río*, 27(s1), e5990. http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-31942023000400001&script=sci_arttext&tlng=pt
- Alves Cunha, A. L., Quispe Cornejo, A. A., Hilari Ávila, A., Valdivia Cayoja, A., Chino Mendoza, J. M., & Vera Carrasco, O. (2020). Breve Historia Y Fisiopatología Del Covid-19. *Revista Cuadernos*, 61(1), 77–84. http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttp://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1652-67762020000100011&lng=es&nrm=iso&tlng=es%0Ahttps://www.worldometers.info/coronavi
- Berlin, I., Thomas, D., Faou, A. Le, & Cornuz, J. (2020). *COVID-19 and Smoking*. 1650–1652. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntaa059>
- Birtolo, L. I., Di Pietro, G., Ciuffreda, A., Improta, R., Monosilio, S., Prospero, S., Cimino, S., Galea, N., Severino, P., Galardo, G., Colaiacomo, M. C., Pasculli, P., Petroianni, A., Palange, P., Mastroianni, C. M., de Vito, L., Catalano, C., Pugliese, F., Ciardi, M. R., ... Paola, V. (2024). The impact of vaccination status on post-acute sequelae in hospitalized COVID-19 survivors using a multi-disciplinary approach: An observational single center study. *Heliyon*, 10(22). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e40409>

- Bouza, E., Moreno, R. C., Ramos, P. D. L., García-Botella, A., García-Lledó, A., Gómez-Pavón, J., Del Castillo, J. G., Hernández-Sampelayo, T., Martín-Delgado, M. C., Sanchez, F. J. M., Martínez-Sellés, M., García, J. M. M., Guillén, S. M., Rodríguez-Artalejo, F. J., Ruiz-Galiana, J., Brühlmann, S. D. P., Eteessam, J. P., & Sebastián, M. S. (2021). Post-covid syndrome: A reflection and opinion paper. *Revista Espanola de Quimioterapia*, 34(4), 269–279. <https://doi.org/10.37201/req/023.2021>
- Brake, S. J., Barnsley, K., Lu, W., Mcalinden, K. D., Eapen, M. S., & Sohal, S. S. (2020). *Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor : A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19)*.
- Cajamarca-baron, J., Guavita-navarro, D., Buitrago-bohorquez, J., Escobar, A., & Rojas-villarraga, A. (2020). *SARS-CoV-2 (COVID-19) en pacientes con algún grado de inmunosupresión. January*.
- Cornelissen, M. E. B., Leliveld, A., Baalbaki, N., Gach, D., van der Lee, I., Nossent, E. J., Bloemsma, L. D., & Maitland-van der Zee, A. H. (2024). Pulmonary function 3–6 months after acute COVID-19: A systematic review and multicentre cohort study. *Heliyon*, 10(6), e27964. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27964>
- Cruz-Durán, A., & Fernández-Garza, N. E. (2021). Fisiopatología de la COVID-19. *Lux Médica*, 16(47), 31–38. <https://doi.org/10.33064/47lm20213155>
- Davis, H. E., Mccorkell, L., Vogel, J. M., & Topol, E. J. (2023). *Long COVID : major findings , mechanisms and recommendations*. 21(March), 133–146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
- Figueira Gonçalves, J. M., Golpe, R., & García-Talavera, I. (2020). Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección por SARS-CoV-2. ¿Qué sabemos hasta ahora? *Archivos de Bronconeumología*, 56, 5–6. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.arbres.2020.04.016>

- Gárce Granoble, I. G., Loor Intriago, M. F., & Alcocer Díaz, S. (2023). Secuelas post-COVID-19 en adultos de Latinoamérica. *MQRInvestigar*, 7(1), 2778–2798. <https://doi.org/10.56048/mqr20225.7.1.2023.2778-2798>
- Gissell, D., Galarza, A., Carlos, J., Zambrano, D., Adriana, D., & Alvia, E. (n.d.). *Síndrome post-covid-19: manifestaciones clínicas más frecuentes*. 7(2023), 859–887.
- Guo, Z. Y., Tang, Y. Q., Zhang, Z. B., Liu, J., Zhuang, Y. X., & Li, T. (2024). COVID-19: from immune response to clinical intervention. *Precision Clinical Medicine*, 7(3). <https://doi.org/10.1093/pcmedi/pbae015>
- Han, X., Chen, L., Guo, L., Wu, L., Alwalid, O., Liu, J., Zheng, Y., Chen, L., Wu, W., Li, H., Luo, Q., Zhao, H., Zhang, L., Bai, Y., Sun, B., & Sun, T. (2024). *Long-term Radiological and Pulmonary Function Abnormalities at 3-year post COVID-19 Hospitalization: A Longitudinal Cohort Study*.
- Hentsch, L., Cocetta, S., Allali, G., Santana, I., Eason, R., Adam, E., & Janssens, J. (2021). *Breathlessness and COVID-19: A Call for*. <https://doi.org/10.1159/000517400>
- Johnston, J., Dorrian, D., Linden, D., Stanel, S. C., Rivera-Ortega, P., & Chaudhuri, N. (2023). Pulmonary Sequelae of COVID-19: Focus on Interstitial Lung Disease. *Cells*, 12(18), 1–19. <https://doi.org/10.3390/cells12182238>
- Klopfenstein, T., Kadiane-Oussou, N. J., Toko, L., Royer, P. Y., Lepiller, Q., Gendrin, V., & Zayet, S. (2020). Features of anosmia in COVID-19. *Medecine et Maladies Infectieuses*, 50(5), 436–439. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>
- Lee, C., & Wang, P. (2025). *Long-Term Effects of COVID-19 on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. July, 2539–2548.

- Lippi, G., & Henry, B. M. (2020). European Journal of Internal Medicine. *European Journal of Internal Medicine*, 75(March), 107–108. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.03.014>
- Manta, B., & Sarkisian, A. G. (2022). Fisiopatología de la enfermedad COVID-19. *Odontoestomatología*, 24, 1–19. <https://doi.org/10.22592/ode2022n39e312>
- Maria Molina. (2020). Secuelas y consecuencias de la COVID-19. *Medicina Respiratoria*, 13(2), 71–77. <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R13/R132-8.pdf>
- Martínez, Y. B., Andrés, G., Oriani, B., Montes, P. V., Moreno, E. M., Pérez, A. P., José, R., Pérez, C., & Cobos, F. M. (2025). *Persistencia de síntomas post COVID-19 a los dos años de la infección: Seguimiento de una cohorte en Atención Primaria of a Primary Care cohort*. 48(1), 1–12.
- McDonald, E., Pittet, L. F., Barry, S. E., Bonten, M., Campbell, J., Croda, J., Croda, M. G., Dalcolmo, M. P., Davidson, A., de Almeida e Val, F. F., dos Santos, G., Gardiner, K., Gell, G., Gwee, A., Krastev, A., Lacerda, M. V. G., Lucas, M., Lynn, D. J., Manning, L., ... Curtis, N. (2024). Antecedent and persistent symptoms in COVID-19 and other respiratory illnesses: Insights from prospectively collected data in the BRACE trial. *Journal of Infection*, 89(5), 106267. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106267>
- Mina, J., Villacreces, A., Quimis, G., & Quimis, G. (2023). *The prevalence of post COVID-19 sequelae in adults from America and Europe*. 51–69. <https://revistas.unesum.edu.ec/salud/index.php/revista/article/view/31>

- Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R., Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., ... Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, 27(4), 601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
- Nasserie, T., Hittle, M., & Goodman, S. N. (2021). Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms among Patients with COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Network Open*, 4(5), 1–19. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11417>
- P, K., Mehta, R., G, R. T., Behra, A. K., Jindal, A., & Grover, H. (2025). Post-COVID-19 laryngo-tracheal sequelae: a comprehensive study at a tertiary care centre. *Egyptian Journal of Otolaryngology*, 41(1). <https://doi.org/10.1186/s43163-024-00639-9>
- Pavli, A., Theodoridou, M., & Maltezou, H. C. (2021). Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Archives of Medical Research*, 52(6), 575–581. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
- Ramon, D. (2022). *FACTORES ASOCIADOS DE LOS PACIENTES CON COMPLICACIONES POR COVID 19*. <https://ri-ng.uaq.mx/handle/123456789/3678>
- Ribeiro Carvalho, C. R., Lamas, C. de A., Visani de Luna, L. A., Chate, R. C., Salge, J. M., Yamada Sawamura, M. V., Toufen, C., Garcia, M. L., Scudeller, P. G., Nomura, C. H., Gutierrez, M. A., & Baldi, B. G. (2024). Post-COVID-19 respiratory sequelae two years after hospitalization: an ambidirectional study. *The Lancet Regional Health - Americas*, 33, 100733. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100733>

- Riccardi, G., Niccolini, G. F., Bellizzi, M. G., Fiore, M., Minni, A., & Barbato, C. (2023). Post-COVID-19 Anosmia and Therapies: Stay Tuned for New Drugs to Sniff Out. *Diseases*, *11*(2), 1–17. <https://doi.org/10.3390/diseases11020079>
- Ritter, O., Laurent, L., Roux, P., Westeel, V., Barnig, C., Forster, H., & Frijia-masson, J. (2024). *Unraveling persistent dyspnea after mild COVID: insights from a case series on hyperventilation provocation tests*. July, 1–6. <https://doi.org/10.3389/fphys.2024.1394642>
- Russell, C. D., Lone, N. I., & Baillie, J. K. (2023). Comorbidities, multimorbidity and COVID-19. *Nature Medicine*, *29*(2), 334–343. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02156-9>
- Sánchez Madriz, L. J., Soto Benavides, D. C., Palma González, L. D., Camacho Arias, N. P., & Shion Pérez, J. F. (2024). Tromboembolismo pulmonar: actualización post pandemia de COVID -19. *Revista Científica de Salud y Desarrollo Humano*, *5*(2), 255–273. <https://doi.org/10.61368/r.s.d.h.v5i2.182>
- Sanclemente-Cardoza, V., Payan Salcedo, H. A., & Estela-Zape, J. L. (2024). Enfoque de la fibrosis pulmonar post-Covid-19 a través de la rehabilitación pulmonar extrahospitalaria. *Respirar*, *16*(4), 395–404. <https://doi.org/10.55720/respirar.16.4.7>
- Santoro, A., Bai, F., Greco, M.F., Rovito, R., Sala, M., Borghi, L., Piscopo, K., Vegni, E., de Moraes Caporali, J. F., Marinho, C. C., Leite, A. S., Santoro, M. M., Silberstein, F. C., Iannetta, M., Juozapaitė, D., Strumiliene, E., Almeida, A., Toscano, C., Quinones, J. A. R., ... EuCARE POSTCOVID study. (2025). Short and long-term trajectories of the post COVID-19 condition: Results from the EuCARE POSTCOVID study. *BMC Infectious Diseases*, *25*(1). <https://doi.org/10.1186/s12879-025-10805-w>

- Sibila, O., Molina-Molina, M., Valenzuela, C., Ríos-Cortés, A., Arbillaga-Etxarri, A., Torralba García, Y., Díaz-Pérez, D., Landete, P., Mediano, O., Tomás López, L., Rodríguez Pascual, L., Jara-Palomares, L., López-Reyes, R., & de la Rosa Carrillo, D. (2020). Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Consensus for post-COVID-19 Clinical Follow-up. *Open Respiratory Archives*, 2(4), 278–283. <https://doi.org/10.1016/j.opresp.2020.09.002>
- Singh, S. J., Baldwin, M. M., Daynes, E., Evans, R. A., Greening, N. J., Jenkins, R. G., Lone, N. I., McAuley, H., Mehta, P., Newman, J., Novotny, P., Smith, D. J. F., Stanel, S., Toshner, M., & Brightling, C. E. (2020). *Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation. January.*
- Suárez-García, I., Perales-Fraile, I., González-García, A., Muñoz-Blanco, A., Manzano, L., Fabregate, M., Díez-Manglano, J., Aizpuru, E. F., Fernández, F. A., García, A. G., Gómez-Huelgas, R., Ramos-Rincón, J.-M., & Network, on behalf of S.-C.-19. (2021). In-hospital mortality among immunosuppressed patients with COVID-19: Analysis from a national cohort in Spain. *PLOS ONE*, 16(8), e0255524. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255524>
- Trofor, A. C., Popa, D. R., Melinte, O. E., Vicol, C., Grosu-creang, I. A., Cris, R. A., & Cernomaz, A. T. (2024). *Looking at the Data on Smoking and Post-COVID-19 Syndrome — A Literature Review.*
- Tulimilli, S. R. V., Dallavalasa, S., Basavaraju, C. G., Kumar Rao, V., Chikkahonnaiah, P., Madhunapantula, S. R. V., & Veeranna, R. P. (2022). Variants of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and Vaccine Effectiveness. *Vaccines*, 10(10), 1–34. <https://doi.org/10.3390/vaccines10101751>

- Umakanthan, S., Katwaroo, A. R., Bukelo, M., BG, S., Boralingaiah, P., Ranade, A. V., Rangan, P., Shashidhar, S., Kini, J. R., & Kini, G. (2024). Post-Acute Sequelae of Covid-19: A System-wise Approach on the Effects of Long-Covid-19. *American Journal of Medicine Open*, 12(February). <https://doi.org/10.1016/j.ajmo.2024.100071>
- Vasconcello L, Torres R, Solís L, Rivera G, & Puppo H. (2020). Evaluación Funcional y Respiratoria en Pacientes post COVID-19: ¿Cuáles son las mejores pruebas? *Kinesiología*, 39(2), 109–115. https://www.researchgate.net/profile/Luis-Vasconcello-Castillo/publication/346570452_Evaluacion_Funcional_y_Respiratoria_en_Pacientes_post_COVID-19_Cuales_son_las_mejores_pruebas/links/5fc7a323a6fdcc697bd36b64/Evaluacion-Funcional-y-Respiratoria-en-Pacien
- Veronica, A. P. alexandra. (2021). *INMUNOSUPRESION EN PACIENTES DURANTE Y POSINFECCION COVID-19. UNA REVISION SISTEMATICA.*
- Vicente, Boix, Esperanza, & Merino. (2020). *Síndrome post-COVID. El desafío continúa. January, 2020–2023.*
- Vivaldi, G., Pfeffer, P. E., Talaei, M., Basera, T. J., Shaheen, S. O., & Martineau, A. R. (2023). Long-term symptom profiles after COVID-19 vs other acute respiratory infections: an analysis of data from the COVIDENCE UK study. *EClinicalMedicine*, 65, 102251. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102251>
- Vlemincx, E., Arcoleo, K. J., Babb, T. G., Davenport, P. W., Feldman, J. M., Marshall, G. D., Ramirez, J. M., Ritz, T., Troosters, T., Van den Bergh, O., & von Leupoldt, A. (2023). Respiratory psychophysiology and COVID-19: A research agenda. *Biological Psychology*, 176(May 2022). <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2022.108473>

Walker, A., Pottinger, G., Scott, A., & Hopkins, C. (2020). Anosmia and loss of smell in the era of covid-19. *The BMJ*, 370(table 2), 1–4. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2808>

Zambrano-Sánchez, G., Rivadeneira, J., Manterola, C., & Fuenmayor-González, L. (2024). Immunization as protection against long COVID in the Americas: A scoping review protocol. *Osf*, 1–14. <https://osf.io/zckan/>

Zurriaga-Carda, R., Aginagalde Llorente, A. H., & Álvarez-Vaca, D. (2022). Field epidemiology in times of COVID-19: challenges for public health services. *SESPAS Report 2022. Gaceta Sanitaria*, 36, S76–S81. <https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2022.02.009>