

Síndrome Post COVID-19, fenómeno causal o casual

*Dra. Virginia A. Salazar Matos**

A nivel mundial, algunos sobrevivientes del COVID-19, que hoy día exceden cientos de millones de personas, reportan una recuperación incompleta meses después de la enfermedad aguda. En la actualidad existe suficiente evidencia que indica que un número de pacientes puede percibir síntomas nuevos, recurrentes o continuos, que persisten varias semanas después de la fase aguda de la infección; es una condición nueva, no claramente definida y que es denominada síndrome o condición post COVID, COVID persistente, COVID prolongado, COVID crónico, COVID post agudo, entre otros.^{1,2,3,4} El término COVID prolongado o COVID Long fue acuñado, por primera vez, por una paciente quien refería que “El sufrimiento no se detiene con la resolución de la enfermedad aguda”.^{5,6} Para el U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) “La condición post COVID se caracteriza por la falta de retorno a un estado de salud habitual después de la infección aguda por severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2).¹

Aunque no existe una definición universalmente aceptada, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define el síndrome post COVID como “una condición que ocurre en individuos con historia de infección confirmada o probable por SARS-CoV-2, usualmente 3 meses a partir del comienzo de la

COVID-19, con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden ser explicados por algún diagnóstico alternativo”.⁷

Se considera que el síndrome post COVID es una enfermedad vacilante, confusa y multifacética donde los síntomas son de intensidad variable, sin un patrón secuencial establecido, ni un tiempo claro de inicio y/o de persistencia del cuadro clínico.⁸ Así vemos que algunos síntomas pueden persistir desde la enfermedad aguda inicial o presentarse después de la recuperación; otros pueden aparecer y desaparecer o reaparecer con el tiempo.^{9,10} Además la historia natural del síndrome es desconocida al igual que los criterios diagnósticos y los mecanismos patogénicos de los nuevos síntomas.¹¹

En vista de existir dudas sobre la nomenclatura exacta y los criterios diagnósticos que definen ésta condición, existen problemas serios en la especificidad de las manifestaciones clínicas debido a evidencia epidemiológica variada y patogénesis no totalmente comprendida. Los síntomas del síndrome post COVID son semejantes a los que pueden ocurrir tras otras infecciones agudas virales (Síndrome de Fatiga crónica) o luego de estancias prolongadas en Unidades de Cuidados Intensivos-UCI (Síndrome Post-Cuidados Intensivos), por lo que no se pueden asegurar límites de diferenciación definitivos.¹² Así mismo, en muchas ocasiones es difícil distinguir éstos síntomas de los que ocurren en los pacientes que deben permanecer en aislamiento físico y social prolongado, quienes frecuentemente refieren manifestaciones de depresión, ansiedad y cambios de humor. Por estas razones antes de plantear el diagnóstico de síndrome

* Médico Internista, Presidente de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Hospital Dr. Carlos Arvelo. Caracas, Venezuela.
Correo:vass668@gmail.com

SÍNDROME POST COVID-19, FENÓMENO CAUSAL O CASUAL

post COVID, se deben considerar alternativas para los problemas de salud que afectan a los pacientes como otros diagnósticos clínicos, condiciones de salud preexistentes o enmascarados e incluso, aunque rara, la reinfección por SARS-CoV-2.¹³

En varios estudios se ha estimado que aproximadamente entre el 20 a 90% de los pacientes que han presentado COVID-19 muestran síntomas persistentes o síndrome post COVID, siendo ésta más prevalente en aquellos pacientes que requieren hospitalización o ingreso a UCI, es decir con mayor severidad de los síntomas en la fase aguda de la enfermedad,^{14,15} aunque también ha sido descrita en pacientes después de presentar síntomas leves a moderados por COVID-19.¹⁶⁻¹⁸

Una publicación reciente con más de 100.000 pacientes el 65,3% requirió hospitalización y 51,5% UCI; evaluados a los 6 meses de la infección viral inicial, fue reportada una prevalencia de 56,9% al presentar los pacientes al menos 1 síntoma posterior a la infección aguda por SARS-CoV-2, demostrándose la alta prevalencia del síndrome post COVID.¹⁹

Sin embargo, es llamativa la elevada variabilidad de la prevalencia del síndrome post COVID en los diversos estudios publicados, por lo que varios autores consideran que probablemente esto es debido a un número importante de factores que introducen sesgo como la disparidad en la definición del caso, diferencias en el diseño de los estudios: características de cohorte, edad y sexo de los sujetos incluidos, tiempo de evaluación, factores sociodemográficos, vacunación y variantes, comorbilidades preexistentes, tamaño de la muestra y variabilidad en los cuestionarios o herramientas usadas.¹⁹⁻²²

Contrario a lo heterogéneo en la prevalencia, los factores de riesgo para el síndrome post COVID tienden a ser mas frecuentes en el sexo femenino, edad avanzada (> 50 años), obesidad, asma bronquial, deterioro de la salud general y mental prepanemia, pobres factores sociodemográficos, paciente con COVID severo o que ameritan ingreso a UCI y paciente no vacunados contra COVID-19.^{23,24}

Para considerar el diagnóstico de síndrome post COVID es importante distinguir entre los síntomas y signos de la enfermedad aguda COVID-19, de los que aparecen o persisten en el síndrome post COVID. Estos últimos abarcan múltiples sistemas orgánicos incluidos el sistema respiratorio, psico-neurológico, cardiovascular, gastrointestinal, dermatológico, endocrino/genitourinario y músculo-esquelético/articular como se muestra en la Tabla 1.²⁵⁻²⁸

Una serie de estudios ha reportado que la fatiga es el síntoma más común del síndrome post COVID, presente en aproximadamente 31,4% de los pacientes, seguida por dificultad para respirar (24,1%), ansiedad (18,9%), disminución de la tolerancia al ejercicio (16,9%) y dificultad de concentración (14,6%); síntomas que de acuerdo a su intensidad, pueden producir limitaciones cuantiosas para realizar actividades cotidianas o rutinarias en la mayoría de los pacientes.^{2,5,8,11,19}

Una gran variedad de enfermedades infecciosas pueden ocasionar síntomas crónicos. Los síndromes post infecciosos virales han sido descritos después de la infección por gran número de agentes virales, demostrándose la interacción del sistema inmune en la fase de convalecencia después de la enfermedad infecciosa por virus como Epstein Barr virus, Citomegalovirus, Herpes simple 6, Dengue, Chikungunya, Fiebre del Nilo, Ébola, Influenza, Cocksackie, Retrovirus y otros coronavirus.²⁹

El seguimiento de sobrevivientes de epidemias pasadas como en la infección por SARS-CoV en el año 2002, en Guangdong, Sureste de China, con más de 8000 casos y 774 muertes, reveló que 50% de los pacientes persistían con síntomas como fatiga y trastornos del sueño a los 12 meses de la infección aguda,³⁰ 50% tenían síndrome de fatiga crónica a los 4 años y 25% presentaban síntomas de encefalitis miálgica.³¹ Igualmente las secuelas clínicas de disfunción multiorgánica también han sido reportadas a los 6 meses posterior a la infección aguda, observando que 27% de los pacientes presentaban reducción de la capacidad de difusión pulmonar y disminución de la capacidad física y a

Tabla 1: Síntomas del síndrome post COVID

Manifestaciones	Síntomas	
NEUROPSIQUIÁTRICAS	Trastorno de concentración o “nubla cerebral”, migraña, convulsiones, cefalea, trastornos de memoria, depresión, ansiedad, anosmia, insomnio	· Encefalitis · Ictus isquémico, · Sd. Guillain-Barré · Enfermedad Alzheimer · Hemorragia cerebral
CARDIOVASCULARES	Dolor torácico, palpitaciones, dificultad respiratoria, síncope, arritmias	· Miopericarditis · Infarto del miocardio · Disfunción ventricular derecha · Vasculitis · Trombosis arterial y aórtica · Trombosis venosa
RESPIRATORIAS	Tos, disnea, fiebre, odinofagia	· Fibrosis pulmonar · Neumonitis · Opacidad en vidrio esmerilado/deslustrado · Capacidad de difusión alterada · Embolismo pulmonar
GASTROINTESTINAL	Nauseas, diarrea, dolor abdominal,	· Pancreatitis · Hepatitis · Enteritis · Sd. Intestino irritable · Colitis isquémica
MUSCULO ESQUELÉTICA Y ARTICULAR	Fatiga, disminución de la tolerancia al ejercicio, artralgias	· Sarcopenia · Miopatía · Miositis autoinmune, inflamatoria · Artritis
DERMATOLÓGICAS	Rash, eritema, prurito, caída del cabello	· Pernio · Eritema macular, urticaria · Rash morbiliforme · Púrpura reticular
RENALES	Oliguria, hematuria	· Glomerulonefritis postinflamatoria · Trombosis renal · Insuficiencia renal crónica
ENDOCRINOLÓGICAS	Intolerancia al frío/calor, sofocos, amenorrea	· Diabetes · Tiroiditis · Orquitis · Epididimitis

los 12 meses post infección, 66,6% tenían síntomas de ansiedad/depresión y 39% stress post traumático.³² Por otra parte, se ha propuesto al síndrome post COVID como una forma del Síndrome de Fatiga crónica/Encefalitis miálgica (SFC/EM) ya que ambas condiciones se relacionan por presentar

alteraciones metabólicas, neuroestructurales y psicológicas.³³ Sin embargo, aunque hay marcadas similitudes entre ambas, existen sutiles diferencias cuando se precisan los criterios diagnósticos que definen el SFC/EM.³⁴ Tabla 2.

SÍNDROME POST COVID-19, FENÓMENO CAUSAL O CASUAL

Tabla 2: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA/ENCEFALITIS MIÁLGICA

Criterios esenciales	Criterios adicionales (debe estar presente al menos 1)
Deterioro sustancial en la capacidad para llevar a cabo actividades por más de 6 meses	Deterioro cognitivo (trastorno de funciones ejecutivas o pensamientos que empeoran con el esfuerzo, stress o presión)
Fatiga profunda que no alivia con el reposo	Intolerancia ortostática (síntomas que empeoran de pie y mejoran acostada o elevando los miembros inferiores)
Disconfort o agravamiento después de esfuerzo físico	
Sueño no reparador	

El diagnóstico SFC/EM se enfoca en la presencia de fatiga posterior a un esfuerzo mental o físico menor, la cual debe durar mínimo 6 meses y ocurrir al menos en 50% del tiempo. Por el contrario, en el síndrome post COVID, aunque la fatiga es el síntoma más frecuente, no es esencial su presencia y la duración es controvertida. Además la rehabilitación física es herramienta útil para mejorar la capacidad al ejercicio y la cognición en pacientes que requirieron hospitalización por COVID-19, pero puede empeorar los síntomas en el SFC.^{33,35}

En cuanto a la etiopatogenia del Síndrome post COVID es probablemente debida a múltiples causas, dado el amplio espectro de manifestaciones clínicas que se observan. Como entidad compleja y heterogénea varios factores patogénicos parecen intervenir.^{11,36}

Un factor característico del síndrome post COVID es la aparición de nuevos síntomas que pueden fluctuar con el tiempo. Los mecanismos que se han propuesto para explicar este evento incluyen: 1. Respuesta inmune defectuosa del huésped, la cual favorece a la replicación viral por tiempo prolongado. 2. Daño sistémico secundario a una excesiva respuesta inflamatoria o un sistema inmune alterado 3. Presencia de secuelas físicas o psicosocial/mental como ansiedad, depresión, stress post-traumático, efecto del confinamiento o aislamiento social 4. Aunque rara, la reinfección con la misma o diferente variante de SARS-CoV-2.^{10,37}

Al parecer los pacientes con síndrome post

COVID desarrollan una respuesta inmune disfuncional con elevación del interferon gamma, interleukina 2, células B, células CD4+ y CD8+ y activación de las células T efectoras con características proinflamatorias. Algunos pacientes también pueden tener una respuesta

innata inadecuada al interferon y/o a la actividad macrofágica e incluso predisposición genética.³⁶ La exagerada respuesta inflamatoria puede afectar varios sistemas orgánicos como el endotelio vascular produciendo endotelitis, el miocardio (miocarditis), el sistema nervioso (neuroinflamación) entre otros, generando disfunción multiorgánica, logrando, además, agravar comorbilidades previas como diabetes, obesidad o cardiopatías, y promover complicaciones trombóticas. Estudios post-mortem han confirmado la presencia de daño endotelial severo, microangiopatía y fenómenos trombóticos en ellos.^{38,39}

Así mismo la disfunción orgánica prolongada después de padecer COVID-19 ha sido reportada en varios estudios. Además de la fatiga como síntoma post COVID más frecuente y de mayor duración, las manifestaciones respiratorias le siguen en frecuencia. La afección respiratoria post COVID-19 incluye tanto síntomas persistentes como disnea (40%), tos (20%) y dolor torácico (5-10%) como alteraciones radiológicas y de la función respiratoria.⁴⁰ El síntoma pulmonar más frecuente del síndrome post COVID es la disnea, con una frecuencia variable de 30-72% a los 3 meses de la infección aguda, mientras que la capacidad de difusión reducida es el trastorno fisiológico más común.^{18,41,42}

Al comprender el compromiso multisistémico de esta enfermedad se ha intentado determinar el mecanismo de lesión al reconocer un patrón único de daño tisular. En un estudio de 58 pacientes post hospitalizados por COVID-19 y 30 controles, se

Tabla 3. Factores patogénicos que pueden explicar el Síndrome post COVID

1. Síntomas residuales persistentes después de la infección aguda
2. Daño multiorgánico persistente después de la recuperación inicial
a. Miocarditis- Arritmias
b. Neumonía- Fibrosis pulmonar
c. Tromboembolismo
d. Enfermedad renal crónica
e. Afección SNC: ictus, encefalopatía, convulsiones.
3. Consecuencia de hospitalización prolongada o intubación
a. Síndrome post cuidados intensivos
4. Inflamación crónica residual
a. Vasculitis
b. Autoinmunidad
5. Agravar comorbilidades previas
6. Síndrome de fatiga crónica/Encefalitis miálgica
7. Stress post traumático
8. Efecto psicosocial del confinamiento- aislamiento social

realizó resonancia magnética (RM) multiorgánica y se detectó daño tisular que involucraba pulmón (60%), corazón (26%), riñón (29%), hígado (10%) y cerebro (11%). Las alteraciones en las imágenes de resonancia magnética en casi todos los órganos se correlacionó con marcadores inflamatorios séricos persistentes, sugiriendo que la inflamación crónica podía impedir la recuperación.⁴³ Luego de ésta investigación el estudio PHOSP-COVID también demostró que el fracaso para recuperarse de los síntomas multiorgánicos estaba asociado con persistencia de citoquinas inflamatorias.⁴⁴ Por otra parte, la disfunción endotelial persistente, las alteraciones microvasculares y las tendencias protrombóticas también parecen contribuir a la disfunción multiorgánica del síndrome post COVID.^{45,46}

Es fundamental mencionar que el daño multiorgánico del síndrome post COVID también ha sido advertido en los pacientes con bajo riesgo, que no requirieron hospitalización por COVID-19. En el estudio COVERSCAN se demostró que el compromiso de un órgano o de varios fue detectado en 70% y 29% respectivamente de los casos a los 4

meses de la infección aguda; siendo los órganos levemente comprometidos: hígado (28%), corazón (26%), pulmón (11%) y riñón (4%).^{16,28} Del mismo modo, en otro estudio donde 40% de los pacientes que presentaron COVID severo-crítico y 13% con COVID moderado, se registró que después de 100 días post COVID, aún mantenían alteraciones tomográficas con imagen de vidrio deslustrado, fibrosis y alteraciones funcionales de la vía aérea.⁴⁷

Al igual que en las pandemias pasadas por SARS-CoV y MERS, donde se observó que después de la infección aguda el 20% de los pacientes presentaban un patrón pulmonar restrictivo y 27% disminución de la capacidad al ejercicio (test de marcha), en la infección por SARS-CoV-2 se ha observado que en quienes egresan a los 3 meses de UCI: 55% presentan alteraciones de la función pulmonar con patrón restrictivo o limitación en la capacidad de difusión y 65% muestran prueba de marcha alterada, sugiriendo estos hallazgos afección vascular pulmonar y/o fibrosis pulmonar en los pacientes afectados.⁴⁸

Entre los síntomas cardiopulmonares más frecuentemente reconocidos en el síndrome post COVID encontramos dolor torácico, disnea, fatiga y manifestaciones autonómicas como taquicardia ortostática postural. En algunos estudios realizados después de 60 días de seguimiento, se reportó el dolor torácico en 20% de los sobrevivientes de COVID-19,^{49,50} así mismo las palpitaciones y el dolor torácico fueron descritos en el 9% y 5% de los casos respectivamente, a los 6 meses.⁵¹ Sin embargo, cuando se realizó una encuesta internacional via on line con 3762 pacientes, los síntomas cardíacos como dolor torácico (53%), palpitaciones (68%) y síncope (13%), se reportaron en el 86% de los casos después de 7 meses de la infección aguda por SARS-CoV-2, mostrando su elevada frecuencia.²²

Otras manifestaciones cardiovasculares del síndrome post COVID son el síndrome de taquicardia ortostática postural caracterizada por el aumento de la frecuencia cardíaca, de al menos 30 latidos por minuto, al cambiar de la posición supina a la bipedestación, la cual tiene una frecuencia de 31%

en estos pacientes, pudiendo acompañarse además de mareos, inestabilidad, intolerancia al ejercicio y opresión torácica.⁵² Las complicaciones tromboembólicas descritas a los 30 días de la fase aguda del COVID-19, tienen una incidencia de 2,5% e incluyen embolismo pulmonar, trombos intracardíacos y enfermedad cerebrovascular isquémica.⁵³

Como se ha destacado, una serie de anomalías cardiovasculares han sido reportadas en los pacientes después de la fase aguda del COVID-19 como inflamación miocárdica, infarto del miocardio, disfunción ventricular derecha y arritmias. Los mecanismos fisiopatológicos de daño cardíaco prolongado no son aún del todo comprendidos; sin embargo se han planteado algunas hipótesis:²⁵

1. Respuesta inflamatoria crónica generada por reservorios virales persistentes en el corazón después de la infección aguda, los cuales generan progresivo daño tisular, seguido de fibrosis miocárdica crónica que conlleva a deterioro del compliance ventricular, trastorno de la perfusión miocárdica, aumento la rigidez miocárdica, reducción de la contractilidad y producción de arritmias.
2. Respuesta autoinmune hacia antígenos cardíacos a través de mimetismo molecular. Se han identificado autoanticuerpos hacia antígenos tisular y humoral en pacientes con COVID-19 severo.^{54,55}
3. Incremento en la expresión de factores protrombóticos (factor VIII, protrombina, inhibidor del activador del plasminógeno) más allá de la infección aguda, relacionado a complicaciones embólicas como trombo-sis vascular pulmonar e hipertensión pulmonar tromboembólica.⁵⁶

Así pues la respuesta inflamatoria exagerada por la tormenta de citoquinas puede causar daño y muerte del cardiomiocito en la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 pero en la fase crónica, la fibrosis miocárdica y la miocardiopatía favorecen la aparición de arritmias 37 probablemente por inflamación miocárdica crónica como se demostró en un estudio con 100 pacientes evaluados 71 días después del egreso por COVID-19, donde 78% tenía anomalías en la RMN cardíaca y 60%

hallazgos sugestivos de inflamación miocárdica.⁵⁷

La morbilidad neurológica y psiquiátrica es considerable 6 meses después de la infección aguda por SARS-CoV-2, siendo su incidencia aproximada de 33,6% e incluye ansiedad (17,4%), depresión (13,7%), insomnio (5,4%), enfermedad cerebrovascular isquémica (2,1%), psicosis (1,4%), demencia (0,67%), enfermedad cerebrovascular hemorrágica (0,56%), parkinsonismo (0,11%). Estas complicaciones son más frecuentes en aquellos pacientes que son admitidos en UCI o que presentan encefalopatía durante la fase aguda de la enfermedad.⁵⁸

Es de hacer notar que las complicaciones cerebrovasculares, los síndromes neuroinflamatorios y las encefalopatías son más comunes en la fase aguda de la COVID-19, mientras que la fatiga crónica, cefalea persistente, parestesias, anosmia/ageusia, trastornos de memoria, de atención y de la función ejecutiva, son más comunes en el síndrome post COVID.¹⁰

El compromiso del sistema nervioso autónomo, ya sea por efecto inmunomediado o por acción directa del SARS-CoV-2, también puede explicar parte de los síntomas del síndrome post COVID. Al parecer el acúmulo de citoquinas proinflamatorias pasa a través de la barrera hematoencefálica a órganos circunventriculares como el hipotálamo, produciendo manifestaciones agudas de disfunción autonómica como fiebre alta y, a largo plazo, como disregulación del ciclo sueño/vigilia, disfunción cognitiva y anergia profunda, similar al SFC/EM.⁵⁹

Además de los síntomas físicos y cognitivos, el síndrome post COVID afecta la calidad de vida del enfermo, ocasionando significativa discapacidad con notorias repercusiones en el retorno al trabajo.^{60,61} En un estudio en 38 hospitales en Michigan con 1648 pacientes, a los 60 días del egreso se reportó que 58% de los sobrevivientes referían aparición o empeoramiento para la ejecución de actividades de la vida diaria, síntomas físicos y emocionales (97,5%), pérdidas financieras (26,6%) y no regreso a su trabajo (66,6%).⁶²

Los mecanismos neuropatogénicos propuestos

en la fase crónica incluyen el daño directo por el SARS-CoV-2 y los efectos de la inflamación sistémica severa, neuroinflamación, trombosis microvascular y neurodegeneración. Estudios de necropsias han demostrado que éste virus pueden causar cambios en parénquima y vasos cerebrales al afectar la barrera hematoencefálica induciendo inflamación neuronal, glial y de vasos cerebrales.³² Los mecanismos implicados en las secuelas neuropsicológicas incluyen respuesta inmune a la infección viral por el huésped, stress antes y durante la infección y un posible efecto viral directo sobre el SNC. Las secuelas cognitivas pueden ser secundarias al efecto inmune, metabólico y tóxico, así como al trastorno metabólico cortical después de la encefalopatía post COVID.⁶³

Referencias

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. CDC, Atlanta, GA, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>. Updated July 9, 2021
- Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: A living systematic review. *BMJ Global Health* 2021; 6:e005427.
- Efstathiou V, Stefanou MI, Demetriou M, et al. Long COVID and neuropsychiatric manifestations. *Exp Therap Med* 2022;23:363-375
- Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 'long COVID' patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res* 2020; 20: 1144
- Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature* 2020;586:170.
- Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Johannesson B, Pope R, Alwan N. Why we need to keep using the patient made term "Long Covid". <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/10/01/why-we-need-to-keep-using-the-patient-made-term-longcovid/> (1 October 2020).
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (6 October 2021).
- Nabavi N. Long covid: how to define it and how to manage it. *BMJ* 2020;370:m3489
- Greenhalgh T, Knight M, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: 3026.
- Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T, Karmochkine M, Pavie J, Sorbets E, et al; APHP COVID-19 research collaboration. Clinical, virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study. *J Infect* 2021; 82: e1-4.
- Carod-Artal FJ. Post- COVID syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol* 2021;72:384-396
- Living with Covid-19. A dynamic review of evidence around ongoing covid-19 symptoms (often called long Covid). <https://evidencenihracuk/themedreview/living-with-covid19.2020>. DOI: 10.3310/themedreview_41169
- Bouza E, Canton R, De Lucas P, García-Botella A, García-Lledó A, et al. Síndrome post-COVID: Un documento de reflexión y opinión *Rev Esp Quimioter* 2021;34(4): 269-279
- Office for National Statistics (ONS). Coronavirus (COVID-19). Infection Survey, UK Statistical bulletins. 2021. URL: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/coronaviruscovid19infectionssurvey/pilot/previousReleases>.
- National Institute for Health Research (NIHR). Living with COVID—second review. March 2021. URL: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19-second-review/>.
- Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al; COVERSCAN study investigators. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open* 2021; 11: e048391.
- Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaiguen A, Beaufile E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 258-63.
- Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021. [Epub ahead of print].
- Di Gennaro F, Belati A, Tulone O, Diella L, Fire D, et al. Long Covid a systematic review. *Lancet*, 4 May 2022.
- Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 1723-4.
- Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax* 2020; 76: 405-7
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *E Clinical Medicine* 2021;38:101019.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021;27:626-631.
- Office for National Statistics (ONS). Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1apr2021> (1 April 2021).
- Raman B, Bluemke D, Lüscher T, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*, 2022; 43, (11): 1157-1172
- Office for National Statistics (ONS). The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. URL: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications>.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
- Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Writing committee for the COMEBAC Study Group. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021; 325: 1525-34.
- Islam MF, Cotler J, Jason LA. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*. 2020;8:2:61-9. DOI: 10.1080/21641846.2020.1778227
- Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager J, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch Intern Med* 2007; 167:

SINDROME POST COVID-19, FENÓMENO CAUSAL O CASUAL

- 1312-20.
31. Lam MH, Wing YK, Yu MW, Leung CM, Ma RC, Kong AP, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med* 2009; 169: 2142-7.
32. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehab Med* 2020; 52: jrm00063.
33. VanElzakker MB, Brumfield SA, Lara Mejia PS. Neuroinflammation and cytokines in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): a critical review of research methods. *Front Neurol* 2019;9:1033.
34. Institute of Medicine (US), Committee on the diagnostic criteria for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. Beyond myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome-Redefining an illness: report guide for clinicians. 2015. URL: <https://www.nap.edu/resource/19012/MECFSciniciansguide.pdf>
35. Singh SJ, Barradell AC, Greening NJ, Bolton C, Jenkins G, Preston L, et al. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID-19 population. *BMJ Open* 2020;10:e040213.
36. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* 2021: 1-9.
37. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601-15.
38. Chioh FW, Fong SW, Young BE, Wu KX, Siau A, Krishnan S, et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. *Elife* 2021;10:e64909.
39. Gavrilaki E, Eftychidis I, Papassotiropoulos I. Update on endothelial dysfunction in COVID-19: severe disease, long COVID-19 and pediatric characteristics. *J Lab Med* 2021;45:293-302.
40. De Lorenzo R, et al. Residual clinical damage after COVID-19. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239570
41. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 258-63.
42. D'Cruz RF, Waller MD, Perrin F, Periselneris J, Norton S, Smith LJ, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res* 2021; 7: 00655-2020.
43. Raman B, Cassar MP, Tunnicliffe EM, Filippini N, Griffanti L, Alfaro-Almagro F, et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *E Clinical Medicine* 2021;31:100683.
44. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalization (PHOSP-COVID): a UK multi-centre prospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2021;9:1275-1287
45. Ho FK, Man KK, Toshner M, Church C, Celis-Morales C, Wong IC, et al. Thromboembolic risk in hospitalised and non-hospitalised COVID-19 patients: a self-controlled case series analysis of a nation-wide cohort. *Mayo Clin Proc* 2021;96:2587-2597.
46. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020;41:3038-3044.
47. *Eur Respir J*. 2021. DOI:10.1183/13993003.03690-2020
48. Torres-Castro R, et al. Respiratory Function in Patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology*. 2020. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
49. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufils E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 258-63.
50. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID19. *JAMA* 2020; 324: 603-5.
51. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397: 220-32.]
52. Raj SR, Arnold AC, et al; American Autonomic Society. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res* 2021; 19: 1-4
53. Patel R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, et al. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 2020; 136: 1342-6.).
54. Blagova O, Varionchik N, Zaidenov V, Savina P, Sarkisova N. Anti-heart antibodies levels and their correlation with clinical symptoms and outcomes in patients with confirmed or suspected diagnosis COVID-19. *Eur J Immunol* 2021;51:893-902.
55. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* 2021;595:283-288.
56. Suzuki YJ, Nikolaienko SI, Shults NV, Gychka SG. COVID-19 patients may become predisposed to pulmonary arterial hypertension. *Med Hypotheses* 2021;147:110483
57. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 5: 1265-73.
58. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021; 8: 416-27.
59. Holmes TH, Anderson JN, et al. Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci* 2017;114:E7150-8.
60. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* 2020; 81: e4-6.
61. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021; 93: 1013-22.
62. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2021; 174: 576-8.
63. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, et al; COVID-19 BioB outpatient clinic study group. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun* 2021; 94: 138-47.