



Emilio Bouza^{1,*}
Rafael Cantón Moreno^{2,*}
Pilar De Lucas Ramos^{3,*}
Alejandra García-Botella^{4,*}
Alberto García-Lledó^{5,*}
Javier Gómez-Pavón^{6,*}
Juan González del Castillo^{7,*}
Teresa Hernández-Sampelayo^{8,*}
Mari Cruz Martín-Delgado^{9,*}
Francisco Javier Martín Sanchez^{10,*}
Manuel Martínez-Sellés^{11,*}
José María Molero García^{12,*}
Santiago Moreno Guillén^{13,*}
Francisco Javier Rodríguez-Artalejo^{14,*}
Julián Ruiz-Galiana^{15,*}
Silvia De Pablo Brühlmann^{16,**}
Jesús Porta Etessam^{17,**}
Mar Santos Sebastián^{18,**}

Síndrome post-COVID: Un documento de reflexión y opinión

¹Emérito asistencial, Comunidad de Madrid. Servicio de Microbiología Clínica y E. Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. CIBERES. Ciber de Enfermedades Respiratorias. Madrid

²Servicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal e Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). Red Española de Investigación en Patología Infecciosa (REIPI). Madrid.

³Emérita. Servicio de Neumología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid

⁴Servicio de Cirugía General. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

⁵Servicio de Cardiología. Hospital Príncipe de Asturias. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

⁶Servicio de Geriatria. Hospital Central de la Cruz-Roja. Universidad Alfonso X el Sabio. Madrid.

⁷Servicio de Urgencias. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

⁸Servicio de Pediatría y ACES. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. Madrid

⁹Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario de Torrejón. Universidad Francisco de Vitoria. Madrid.

¹⁰Servicio de Geriatria. Hospital Clínico Universitario de San Carlos. Universidad Complutense. Madrid.

¹¹Servicio de Cardiología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Europea. Madrid

¹²Medicina de Familia. Enfermedades Infecciosas. Madrid.

¹³Servicio de E. Infecciosas. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.

¹⁴Departamento de Salud Pública. Universidad Autónoma. Madrid.

¹⁵Servicio de Medicina Interna. Hospital Ruber Internacional. Madrid

¹⁶Psiquiatra. Unidad Post-Covid 19. H Central de la Cruz Roja. Madrid

¹⁷Servicio de neurología. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.

¹⁸Sección de E. Infecciosas Pediátricas. Servicio de Pediatría y ACES. Hospital General Universitario Gregorio Marañón.

*Comité Científico sobre COVID-19 del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Madrid (ICOMEM)

**Colaboradores puntuales en el presente documento

Article history

Received: 1 March 2021; Accepted: 18 March 2021; Published: 20 April 2021

RESUMEN

Un elevado porcentaje de las personas que han padecido COVID refieren, tras la recuperación de la fase aguda de la enfermedad, una serie de manifestaciones clínicas tanto subjetivas como objetivas que se prolongan más allá de 3 semanas e incluso de 3 meses del cuadro clínico original. No existe todavía una nomenclatura consensuada para referirse a este cuadro, pero quizá la más usada es la de síndrome post-COVID. El Comité Científico sobre COVID del Colegio de Médicos de Madrid ha discutido este problema con una aproximación multidisciplinar en la que han participado, internistas, infectólogos, psiquiatras, neumólogos, cirujanos, geriatras, pediatras, microbiólogos, médicos de familia y otros especialistas, tratando de acopiar la información existente y discutiéndola en el grupo.

Las manifestaciones clínicas son muy variables y oscilan entre cuadros de simple cansancio y persistencia de lesiones pulmonares fibrosantes con alteraciones objetivas de la función pulmonar. El síndrome post-COVID parece

particularmente frecuente y grave en aquellos adultos que han precisado ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos y tiene un comportamiento peculiar en un grupo muy reducido de niños.

El síndrome post-COVID, de existencia indudable, no es, a primera vista, claramente diferenciable del que se produce tras otras enfermedades víricas agudas y tras estancias prolongadas en UCI por enfermedades de otra naturaleza. Por tanto, ofrece oportunidades excelentes de investigación para clarificar su patogenia y posiblemente la de otras entidades afines.

Es posible que progresivamente se produzca una demanda asistencial incrementada entre los millones de personas que han sufrido y superado el COVID agudo para la cuál las autoridades sanitarias debieran diseñar mecanismos de gestión ágil de una asistencia que posiblemente requerirá de grupos multidisciplinarios bien coordinados.

Este documento, estructurado en preguntas sobre distintos aspectos del síndrome post-COVID, intenta poner en escena el estado actual de este problema.

Palabras clave: COVID, síndrome post-COVID, COVID prolongado, neurología, cardiología, psiquiatría, pediatría, reumatología, síndrome post UCI,

Correspondencia:

Emilio Bouza

Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense. CIBERES. Ciber de Enfermedades Respiratorias. Madrid

E-mail: emilio.bouza@gmail.com

Post-COVID syndrome: A reflection and opinion paper

ABSTRACT

A high proportion of people who have suffered from COVID-19 report, after recovery from the acute phase of the disease, clinical manifestations, both subjective and objective, that continue beyond 3 weeks or even 3 months after the original clinical disease. There is still no agreed nomenclature to refer to this condition, but perhaps the most commonly used is post-COVID syndrome. The Scientific Committee on COVID of the Madrid College of Physicians (ICOMEM) has discussed this problem with a multidisciplinary approach in which internists, infectious disease specialists, psychiatrists, pneumologists, surgeons, geriatricians, pediatricians, microbiologists, family physicians and other specialists have participated, trying to gather the existing information and discussing it in the group.

The clinical manifestations are very variable and range from simple fatigue to persistent fibrosing lung lesions with objective alterations of pulmonary function. Post-COVID syndrome seems to be particularly frequent and severe in adults who have required admission to Intensive Care Units and has a peculiar behavior in a very small group of children.

The post-COVID syndrome, which undoubtedly exists, is at first sight not clearly distinguishable from clinical manifestations that which occur after other acute viral diseases and after prolonged stays in ICUs due to other diseases. Therefore, it offers excellent research opportunities to clarify its pathogenesis and possibly that of other related entities.

It is possible that progressively there will be an increased demand for care among the millions of people who have suffered and overcome acute COVID for which the health authorities should design mechanisms for the agile management of care that will possibly require well-coordinated multidisciplinary groups.

This paper, structured in questions on different aspects of the post-COVID syndrome, attempts to stage the current state of this problem.

Keywords: COVID, post-COVID syndrome, prolonged COVID, long-term-COVID, neurology, cardiology, psychiatry, pediatrics, rheumatology, Post ICU syndrome (PICUS).

INTRODUCCION

Un elevado porcentaje de las personas que han padecido COVID refieren, tras la recuperación de la fase aguda de la enfermedad, una serie de manifestaciones clínicas tanto subjetivas como objetivas que se prolongan más allá de 3 semanas e incluso de 3 meses del cuadro clínico original. No existe todavía una nomenclatura consensuada para referirse a este cuadro, pero quizá el más usado es el de síndrome post-COVID. El Comité Científico sobre COVID del Colegio de Médicos de Madrid ha discutido este problema con una aproximación multidisciplinar en la que han participado, internistas, infec-

tólogos, psiquiatras, neumólogos, cirujanos, geriatras, pediatras, microbiólogos, médicos de familia y otros especialistas, tratando de acopiar la información existente y discutiéndola en el grupo. Se ha tratado de responder a las preguntas formuladas por los colegiados, por distintas instituciones o por particulares.

¿CÓMO SE DEFINE EL SÍNDROME POST-COVID?

En los pacientes que han superado un episodio de COVID agudo, se observa con frecuencia la persistencia de síntomas clínicos más allá del tiempo en que ordinariamente se da por finalizada la fase aguda de la enfermedad. No existe todavía un consenso ni sobre la denominación de este cuadro, ni sobre sus criterios diagnósticos. Se han sugerido los términos de COVID Post-agudo o prolongado y COVID crónico, entendiéndose que lo sufren aquellos pacientes que mantienen síntomas o signos de enfermedad 3 semanas o 3 meses tras el comienzo del episodio agudo, respectivamente [1-3]. Nosotros utilizaremos la denominación de Síndrome Post COVID.

Un problema serio es el de la especificidad de estas manifestaciones. No en todos estos síntomas, y no en todos los enfermos que sufren un síndrome Post-COVID, se puede justificar su causa o su patogenia. Por otra parte, las manifestaciones post-COVID son ignotas tras otras enfermedades agudas y baste con mencionar el Síndrome de Fatiga Post-viral y el Síndrome Post-Cuidados Intensivos con los que no podrían asegurarse unos límites de diferenciación definitivos [4]. Ocurre igualmente un cuadro post-viral en otras enfermedades infecciosas y con otros coronavirus [5-8].

La astenia, la fatiga, la dificultad respiratoria, la opresión torácica, los dolores musculares, la dificultad de concentración y las alteraciones del sueño son las quejas más frecuentes y prolongadas, entre otras muchas, que se manifiestan con intensidad variable, sin un patrón secuencial establecido y sin una explicación fisiopatológica evidente [9].

La respuesta inflamatoria exagerada (la tormenta de citoquinas), se ha postulado desde el inicio como un hecho central en el daño multi-orgánico y existe ya cierto cuerpo de doctrina de su relación con los síntomas post-virales, que incluyen los niveles de moléculas de la cascada inflamatoria, las alteraciones de los factores de modulación de la respuesta inmune y los polimorfismos que responden de ambos [10-16]. Esta respuesta, que parece predecir diferencias pronosticas en la fase aguda, no siempre es tan evidente en el seguimiento [17].

Hablar de un "Post-COVID", supone que hemos definido previamente el final o la curación de la fase aguda, situación que a todas luces, y como ocurre con otras muchas enfermedades, implica una frontera con mucha escala de grises y donde la percepción de curación no siempre coincide entre lo que siente el paciente y el criterio médico de alta.

Existe una inquietud evidente, tanto por parte de los enfermos como de las instituciones por definir esta situa-

ción [18], que traduce la demanda de asistencia de los unos y la responsabilidad de organizar y prestarla de otros.

Aceptada esta realidad, se debe investigar la patogenia de los síntomas persistentes para los que se tiene poca justificación y que no podrá hacerse "a posteriori". Eso incluye seguir también a la población que se ha recuperado y que marcará la diferencia. Todo ello brinda, a su vez, la oportunidad de dar explicación a otros síndromes post-virales.

Comienzan a aparecer un goteo de teorías que justifican el daño residual neurológico o de otros órganos diana, que necesitarán ratificación [19-21].

¿QUÉ SABEMOS DE LA INCIDENCIA REAL DEL SÍNDROME POST-COVID?

Según diferentes estudios, del 20 al 90% de los pacientes que han sufrido COVID-19 presentan síntomas semanas o meses después del diagnóstico de la infección. Las cifras pueden ser más elevadas si el seguimiento se hace a pacientes que requirieron hospitalización y, por tanto, con más gravedad de síntomas iniciales. Una serie italiana de post-hospitalización reporta solo un 13% de asintomáticos a los 60 días del inicio de la enfermedad [22]. En otra americana, el 19% de los pacientes empeora los síntomas previos o tienen manifestaciones nuevas [23]. Finalmente, en una serie británica refieren fatiga hasta en el 72% de los que necesitaron UCI, dificultad respiratoria en el 6,6% y alteraciones psicológicas en el 47%, con cifras algo menores en los que habían estado ingresados en las plantas hospitalarias y en tiempo de seguimiento de entre 28 y 71 días tras el alta [24].

La heterogeneidad de los resultados probablemente se debe a diferencias en la definición de caso, que incluye el tipo y gravedad de los síntomas, la existencia o no de daño orgánico verificable y su tipo, el grado de investigación de si el padecimiento actual deriva de la COVID-19 o de otro cuadro intercurrente, y la duración de la fase aguda de la infección a partir de la que se consideran que se producen síntomas o daños persistentes. La incidencia también podría variar si se incluyen las consecuencias de los tratamientos recibidos o solo las manifestaciones claramente atribuibles a la propia infección.

Se están organizando cohortes muy amplias de pacientes que proporcionarán información más precisa sobre la incidencia del síndrome post-COVID y también sobre su resolución. Pero mientras se dispone de sus resultados, es de destacar un reciente estudio en España con 277 pacientes adultos (edad media 62 años, 53% varones y con índice de Charlson de comorbilidad ≥ 3) que habían padecido una infección por SARS-CoV-2 leve (34,3%) o grave (65,7%). En todos los casos la infección se confirmó por PCR o seroconversión, y los pacientes se siguieron durante 77 días. El síndrome post-COVID se definió como la persistencia de al menos un síntoma clínicamente relevante, o alteraciones espirométricas o radiológicas. El 51% de los pacientes padeció síndrome post-COVID, aunque los síntomas fueron leves en la mayoría de los casos; 9,3% tuvieron alteraciones espirométricas y 19% radiológicas [25]. Probablemente por su peque-

ño tamaño muestral, el estudio no logró identificar variables de la fase aguda de la infección que predijeran la aparición del síndrome post-COVID, aunque éste se presentó tanto en pacientes que habían tenido COVID-19 leve o grave. La literatura sobre la incidencia de este síndrome se va actualizando periódicamente en una página web ([https://www. idsociety. org/ covid-19-real-time-learning-network/disease-manifestations-complications/post-covid-syndrome/](https://www.idsociety.org/covid-19-real-time-learning-network/disease-manifestations-complications/post-covid-syndrome/)).

¿CUÁLES SON LAS MÁS IMPORTANTES MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS?

Dentro de las manifestaciones post-COVID, descontando la sensación de fatiga o astenia que los pacientes refieren durante largo tiempo, son las manifestaciones respiratorias las más frecuentes [22]. Si bien es cierto que son los casos con neumonía grave e ingreso en la UCI previas los que más habitualmente presentan estas alteraciones, ocurren también en pacientes con enfermedad leve o moderada. La afección respiratoria post-COVID-19 incluye síntomas, alteraciones radiológicas y alteraciones de la función respiratoria.

Los síntomas respiratorios persistentes más comunes son disnea, tos y dolor torácico. Desde las primeras series publicadas, en julio del 2020, la disnea es el síntoma más frecuente, superando el 40% [22, 26]. Esto se ha confirmado en otros estudios más recientes y con cohortes de mayor tiempo de seguimiento [25, 27]. La disnea es más frecuente en aquellos que presentaron insuficiencia respiratoria muy grave, pero también se encuentra presente hasta en el 15% de otros con enfermedad leve o moderada [28], por lo que podría estar relacionada no solo con una posible alteración ventilatoria o vascular sino también con un componente de debilidad muscular o alteración de la percepción de origen central. También es habitual la persistencia de tos, superior al 20% y dolor torácico, entre el 5 y el 10%.

Sabemos que aproximadamente el 30% de pacientes con SARS-CoV-1 o MERS, causados por otros coronavirus, presentaron alteraciones radiológicas persistentes relacionados con enfermedad pulmonar intersticial [29, 30] y cabe esperar que esto se produzca en los pacientes que han desarrollado SARS CoV-2. En un estudio realizado en pacientes ingresados con COVID-19 que cursaron con neumonía, a las 4 semanas del alta, persistían alteraciones intersticiales en el 35% de los casos [31]. De hecho, se han publicado una serie de pacientes con COVID-19 que muestran que las alteraciones en el TAC persistían en un 35% de pacientes a los 3 meses después de la enfermedad [32]. Estos datos se han confirmado en un estudio publicado este mismo año, ya con un seguimiento de más de 100 días, en el que la TAC ha puesto de manifiesto la presencia de alteraciones en más del 40% de los casos en pacientes con enfermedad grave y crítica, con imágenes en vidrio deslustrado, fibrosis y afección de vía aérea periférica. Las alteraciones fueron mucho menos frecuentes (13%), en pacientes con enfermedad moderada [33].

Los estudios en pacientes con MERS y SARS-CoV-1, realizados tras el cuadro agudo, han mostrado deterioro ventilatorio restrictivo hasta en un 20% de los casos y disminución de la ca-

pacidad de ejercicio medida por la prueba de la marcha hasta en un 27% [29, 30, 34-36]. Estas alteraciones se están confirmando en el seguimiento de pacientes recuperados de COVID-19. Un estudio a medio plazo, en pacientes ingresados en UCI, ha mostrado que a los 3 meses del alta el 55% presentaba alteraciones en la función pulmonar, ya fuese un patrón ventilatorio restrictivo o una limitación de la difusión. Un 65% presentaba un test de la marcha alterado, incluso aunque no refiriesen disnea [36, 37]. Pero la alteración de la función pulmonar es un hecho frecuente no solo en pacientes que han requerido ingreso en UCI sino en pacientes con enfermedad aguda moderada [33]. En una revisión sistemática de 7 estudios, con exploración funcional completa y detallada, se encontró la presencia de patrón respiratorio restrictivo hasta en un 20% de casos y alteración de la capacidad de difusión hasta en un 40% [38]. La alteración aislada de capacidad de difusión, corregida para el volumen alveolar, sugiere afección vascular, aunque también podría suponer el primer indicio de fibrosis pulmonar.

¿EXISTE UNA CARDIOPATÍA POST-COVID?

No hemos encontrado evidencia que permita afirmar la existencia de una enfermedad cardíaca como secuela de la COVID-19 aunque existen estudios cooperativos en marcha que permitirán aclararlo. La mayor parte de los síntomas referidos a medio y largo plazo (fatigabilidad, disnea, molestias torácicas inespecíficas, frecuencia cardíaca elevada) pueden explicarse por la afección ventilatoria y/o el desacondicionamiento físico. Probablemente por ello, las guías de manejo de los pacientes con COVID-19 persistente no incluyen la realización rutinaria de estudios cardiológicos [39, 40]. En fase aguda, se ha descrito elevación de troponina y/o arritmias en muchos casos de COVID-19 grave, como sucede en muchas situaciones de sepsis y enfermedad sistémica grave, y se han confirmado unos pocos casos de miocarditis asociada a esta enfermedad [41], como sucede en otras infecciones virales. Como en ellas, algunos casos podrían evolucionar a una miocardiopatía dilatada, una evolución poco frecuente en adultos. No se ha encontrado un aumento de la incidencia de cardiopatía isquémica [42]. Se ha descrito "cor pulmonale" crónico como secuela de tromboembolias pulmonares (TEP), más frecuente durante la pandemia, aunque la mayor parte de ellos son distales con escasa repercusión cardíaca [43]. Es posible que la COVID-19 haya desvelado, como cualquier otra infección, casos subyacentes de cardiopatía isquémica, dilatada o valvular. Se han confirmado algunos casos de disautonomía con síndrome de taquicardia ortostática, caracterizada por un incremento de la frecuencia cardíaca mayor de 30 lpm en los 10 primeros minutos tras pasar de decúbito a bipedestación. Se suele asociar a intolerancia al ejercicio, molestias torácicas y palpitaciones [44], y puede asociarse a otras manifestaciones de disautonomía como dermatografismo, diarrea, temblor o enrojecimiento facial. No se conoce su causa concreta ni tiene tratamiento específico, pero cabe esperar que ceda en el tiempo, y que responda a tratamiento sintomático con fármacos frenadores de la frecuencia cardíaca y reacondicionamiento físico.

¿CUÁLES SON LAS MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS DEL SÍNDROME POST-COVID?

Las manifestaciones neurológicas del síndrome post-COVID son frecuentes y variadas. Dentro de ellas, destacaríamos por frecuencia la cefalea, mareo, astenia, anosmia y alteraciones cognitivas [45]. La cefalea es una de las más frecuentes afectando del 2-6% de los pacientes que han padecido COVID-19. Aunque no está adecuadamente delimitada, se sugiere que podría ser similar a la cefalea crónica persistente de novo. Es una cefalea continua, holocraneal y habitualmente no se acompaña de náuseas, vómitos, fono ni fotofobia [46-50].

La inestabilidad puede ser multifactorial, desde afectación vestibular a cuadros de mareo crónico subjetivo.

La astenia es otro síntoma frecuente y se asocia con trastornos cognitivos descritos en la literatura como "niebla mental". Esta se ha utilizado para definir síntomas variados consistentes en alteración de la memoria, problemas para denominar y alteraciones ejecutivas que refieren los enfermos.

La literatura contiene casos aislados de mononeuritis multiplex [51], síndrome de Guillain-Barré [52] y meralgia parestésica [53] y son frecuentes entre los supervivientes los elevados niveles de estrés, particularmente entre los sanitarios [54].

¿FORMAN PARTE DEL SÍNDROME POST-COVID LA AGEUSIA Y LA ANOSMIA?

Los trastornos repentinos del olfato (hiposmia-anosmia) y del gusto (hipogeusia-disgeusia) son síntomas prevalentes en el COVID agudo. La prevalencia de estas disfunciones varía entre un 5 a 85% de los infectados por el SARS-CoV-2, siendo el primer síntoma en un tercio de los casos [55, 56]. La pérdida de olfato es la alteración más frecuente, con una prevalencia del 77% cuando se evalúa mediante mediciones objetivas [57]. Estas disfunciones afectan principalmente a pacientes jóvenes, tienen un predominio femenino y son más prevalentes en casos leves a moderados [56, 58].

En la mayoría de los casos la recuperación de ambas disfunciones se produce durante el primer o segundo mes, generalmente de forma completa [59-62]. No obstante, los datos de diferentes estudios publicados muestran un tiempo de persistencia bastante variable: 17-56% a las 4 semanas, 10-23% a las 8 semanas, y 4-46% a las 12 semanas [63] y por tanto podrían considerarse parte del síndrome post-COVID. En un estudio multicéntrico europeo, diseñado para conocer la prevalencia y la recuperación de la disfunción olfativa en una gran cohorte de pacientes ambulatorios y hospitalizados con COVID-19, la tasa de recuperación a los 60 días fue del 75% al 85% y del 95% a los 6 meses [64]. La duración media de la disfunción olfatoria fue de $21,6 \pm 17,9$ días. Más de un tercio de los pacientes recuperaron el olfato dentro de los 14 días posteriores al desarrollo de la disfunción, mientras que un tercio persiste a los 45 días [64]. Solo la mayor gravedad inicial de la pérdida olfativa fue un fuerte predictor de la pérdida persistente durante 2 meses [64].

¿SON LAS MANIFESTACIONES MUSCULO-ESQUELÉTICAS, UNA PARTE IMPORTANTE DEL SÍNDROME POST-COVID? ¿SE ESPERA UN IMPACTO EN LOS SERVICIOS DE REHABILITACIÓN?

Las manifestaciones más frecuentes músculo esqueléticas en pacientes tras COVID-19 son las artralgiás, las mialgiás, los calambres y contracturas musculares, el dolor de espalda y la atrofia y debilidad muscular. La fatiga y debilidad muscular persistente es uno de los síntomas más frecuentes del síndrome post-COVID [65]. Comparte características con el síndrome de fatiga crónica descrito después de otras infecciones, incluidas el SARS-CoV-1, MERS y la neumonía adquirida en la comunidad. Estas alteraciones se relacionan con la infección viral directa y con alteraciones inmunológicas en respuesta a la infección. Otra de las complicaciones es la necrosis ósea relacionada con el uso de corticoides en estos pacientes, la hipercoagulabilidad, la inflamación vascular y el daño de la microvasculatura ósea [66].

Todas estas alteraciones impactan en la capacidad funcional motora de estos pacientes, con reducción de la calidad de vida y la reincorporación laboral (solo un 40% a los 2-3 meses del episodio agudo han vuelto a su actividad laboral).

La rehabilitación precoz, desde el ingreso en el hospital y especialmente en los pacientes más graves que ingresan en UCI, puede reducir las secuelas en estos pacientes [67].

La rehabilitación debe individualizarse de acuerdo con las necesidades de cada paciente y sus comorbilidades. Dado el número frecuente de secuelas derivadas de la infección post-COVID-19 en pacientes con enfermedad moderada o grave se considera la necesidad de un seguimiento al alta hospitalaria en estos pacientes y especialmente en aquellos que han recibido tratamiento con corticoides o que presentan alteraciones músculo esqueléticas previamente. Los recursos de rehabilitación deben adaptarse para dar respuesta a las necesidades de estos enfermos [68].

¿HAY TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN QUE PUEDAN FORMAR PARTE DEL SÍNDROME POST-COVID?

Las alteraciones de la coagulación son frecuentes durante la fase aguda del COVID-19 y son parte de su fisiopatología pero no está claro que su incidencia sea superior a la que ocurre en pacientes graves con gripe [69]. En ausencia de contraindicaciones, se recomienda tromboprofilaxis a los pacientes durante su ingreso con heparina de bajo peso molecular ajustado al peso y no se recomienda iniciar una anticoagulación terapéutica empírica, sin sospecha clínica de tromboembolias [70, 71].

Las guías de práctica clínica actuales no recomiendan continuar con anticoagulación profiláctica tras el alta hospitalaria salvo que haya evidencia de enfermedad tromboembólica [72, 73].

En el momento actual no se considera que los trastornos de la coagulación formen parte del llamado síndrome post-COVID.

¿CUÁLES SON LAS MANIFESTACIONES PSICOLÓGICAS Y PSIQUIÁTRICAS DEL SÍNDROME POST COVID?

La sintomatología psiquiátrica causada por la infección SARS-CoV-2 puede aparecer de forma más tardía y persistir después de la infección y por tanto formar parte del síndrome post-COVID [74-76]. Entre las hipótesis causales destaca el estado inflamatorio característico de la COVID-19 siendo ya conocida la relación entre estados inflamatorios y depresión. Otra explicación reside en su posible relación con el neurotropismo de los coronavirus. Además, es posible que parte de la sintomatología sea secundaria al impacto psicológico por la situación traumática vivida (enfermedad grave, aislamiento, miedo...).

En las epidemias por SARS-CoV-1 (2002) y el MERS-CoV (2012), se observaron secuelas psiquiátricas. Hasta un tercio de los pacientes post SARS presentaban sintomatología ansiosa y depresiva al año de pasar la infección. Incluso se describió el síndrome crónico post-SARS que comprendía síntomas como mialgiás, astenia, alteración del sueño y depresión, tiempo después del episodio, parecido al síndrome de fatiga crónica [8, 54].

En un estudio retrospectivo, llevado a cabo en 69 millones de personas en EE.UU., de las cuales más de 60.000 eran pacientes COVID-19, se observó más del doble de riesgo de una enfermedad psiquiátrica en los 14 a 90 días posteriores a la infección por SARS-CoV-2, comparado con lo que ocurría con otras enfermedades. Los trastornos psiquiátricos más frecuentes fueron ansiedad, depresión y alteración del sueño.

También se han descrito problemas de concentración o atención, problemas de memoria, labilidad emocional, lenguaje verborrérico, euforia, irritabilidad, fatiga y síntomas relacionados con estrés postraumático [77, 78].

En otro estudio, en Gran Bretaña, con pacientes post-COVID-19, entre los 29 a 71 días tras el alta, el síntoma más frecuente fue la fatiga, reportada por un 70% de los pacientes que estuvieron en UCI y el 60% de los ingresados en planta. Sentían ansiedad el 47% de pacientes post UCI y el 24% de los ingresados en planta [79].

Es más que dudoso que en pacientes mayores de 65 años, el COVID pueda seguirse de un incremento de los episodios de demencia [77].

Dicho lo anterior, hay que afirmar que la mayoría de pacientes se recupera sin presentar patología psiquiátrica significativa [80].

EN PACIENTES CON COVID Y ESTANCIA EN CUIDADOS INTENSIVOS ¿HAY DIFERENCIAS ENTRE EL SÍNDROME POS-COVID Y EL LLAMADO SÍNDROME POST UCI QUE AFECTA A OTROS MUCHOS ENFERMOS?

El síndrome post-UCI (PICS) es una entidad clínica que afecta a un número importante de enfermos críticos (30-50%). Se caracteriza por secuelas físicas (principalmente respiratorias y neuromusculares), cognitivas (alteraciones de la memoria y de la atención) y psíquicas (depresión, ansiedad, estrés y/o

síndrome de estrés postraumático) al alta de UCI, que persisten a largo plazo e impactan de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes y sus familias [67, 81-84].

El deterioro cognitivo es frecuente en los pacientes con PICS, afectando a la función ejecutiva, la memoria y la atención. El delirium constituye un factor de riesgo independiente para su desarrollo. Las alteraciones psiquiátricas se han descrito con frecuencia en los supervivientes de la enfermedad crítica tales como la ansiedad (34%), la depresión (29%) y el síndrome de estrés postraumático (22%) persistiendo durante tiempo [67, 83, 84]. La rehabilitación cognitiva de los enfermos constituye un elemento relevante para evitar secuelas a largo plazo [85] y la movilización precoz es una recomendación establecida por las guías de práctica clínica para mejorar los resultados y evitar las secuelas de los enfermos que sobreviven al alta de UCI [82, 86].

La infección por SARS-CoV-2, en sus formas más graves, se presenta también como un cuadro de insuficiencia respiratoria aguda que puede evolucionar a un síndrome de distrés respiratorio, requiriendo en muchos casos ventilación mecánica prolongada. El soporte ventilatorio (sedación-analgésica profunda, relajación neuromuscular, ventilación protectora, maniobras de reclutamiento y decúbito prono) conlleva un alto riesgo de desarrollar debilidad muscular adquirida en UCI. La aparición de agitación y delirium es también frecuente en estos pacientes [82], dificulta la retirada de la ventilación mecánica e incrementa las estancias, la morbilidad y mortalidad.

El deterioro cognitivo es frecuente afectando a la función ejecutiva, la memoria y la atención.

Aunque no hemos encontrado elementos claramente diferenciadores entre el cuadro denominado PICS y del síndrome Post-COVID en los pacientes críticos, existen algunos factores específicos que pueden favorecer la aparición de PICS o incrementar su gravedad en el contexto de la pandemia.

Existen estudios en marcha que tienen como objetivo evaluar este síndrome y compararlo con pacientes críticos no COVID.

¿CÓMO ES EL SÍNDROME POST-COVID EN NIÑOS?

En el mes de abril de 2020, entre 4-6 semanas después del pico inicial de la pandemia de COVID-19, se describió por primera vez en el Reino Unido [87], poco después en España [88], otros países europeos [89] y EE.UU. [90], una nueva enfermedad pediátrica inflamatoria, multisistémica, de expresión y gravedad variables, probablemente relacionada con la infección previa por SARS-CoV-2. Su denominación actual en español como SIM-PedS (síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2), y las recogidas en la literatura anglosajona, inicialmente como PIMS y actualmente MIS-C (multisystem inflammatory syndrome in children) hacen mención a su característica distintiva: es una enfermedad inflamatoria y multisistémica.

Los nuevos casos aparecieron en brotes, con síntomas clínicos y de laboratorio similares a otras enfermedades pediátricas hiperinflamatorias conocidas tales como la En-

fermedad de Kawasaki, el síndrome del shock tóxico, y el síndrome de activación macrofágica, lo que dificulta su diagnóstico.

La presentación clínica del SIMS-PedS es muy variable, tal como se recoge en una amplia serie americana de 570 niños afectados [91]. Predomina en varones con edades entre 6-8 años, la mayoría previamente sanos. La fiebre está presente en todos los casos, y se acompaña de afección gastrointestinal entre el 46- 90%, y de otros signos y síntomas (cardiovasculares, dermatológicos, hematológicos, respiratorios, neurológicos, renales). Las complicaciones cardiovasculares son frecuentes y graves por su morbilidad: disfunción cardíaca severa con hipotensión (41%), shock (35%), miocarditis (23%) y dilatación o aneurismas coronarios (19%) que requieren ingreso en UCI, condicionan el pronóstico de la enfermedad y asocian mortalidad del 1,8%.

Son sugestivos de esta enfermedad y están bien descritos como parte del cuadro clínico los siguientes síntomas y signos de inflamación: astenia, linfadenopatías, mialgias, elevación de parámetros inflamatorios (velocidad de sedimentación globular, PCR, procalcitonina, fibrinógeno LDH, IL-6,) y también neutrofilia con linfopenia.

Su patogenia [92] no está bien aclarada, aunque parece que se desarrolla más como una disregulación inmune en la fase post- infecciosa del COVID-19 que como consecuencia de una hiper-replicación viral en la fase aguda de la infección. Parece ser congruente esta teoría con los hallazgos de laboratorio en el momento del diagnóstico: no se detecta el virus, y las inmunoglobulinas en sangre indican infección pasada con IgG anti SARS-CoV-2 y rara vez presencia de IgM.

El diagnóstico se basa en la clínica (fiebre $\geq 38^\circ$ C al menos 24h y afección de al menos 2 órganos o sistemas); demostración que está relacionada con el virus SARS-CoV-2 y exclusión de otras posibles causas de esta enfermedad sistémica que se le asemejan.

El tratamiento debe hacerse de forma individualizada en función del cuadro clínico que varía entre sólo vigilancia estrecha, al ingreso en UVI y manejo con soporte hemodinámico y/o respiratorio, inmunoglobulinas IV, y/o inmuno-moduladores, según la evolución y gravedad del cuadro.

Es previsible que en los próximos meses aumente el número de casos de SIMS-PedS relacionados con la evolución creciente de la pandemia. Es importante el reconocimiento precoz de estos casos, su manejo protocolizado por equipos multidisciplinares y con disponibilidad de UCI, para avanzar en el conocimiento de esta nueva la enfermedad y mejorar su pronóstico.

¿QUÉ OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS SE HAN DESCRITO QUE PODRÍAN INCLUIRSE EN EL SÍNDROME POST-COVID?

Junto a las manifestaciones del síndrome post-COVID revisadas, con diferencia las más frecuentes, se ha descrito la afectación focal de algunos órganos semanas o meses después de la recuperación de la fase aguda de la COVID-19. Entre es-

tos se ha destacado la persistencia de síntomas digestivos, como dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarrea, que pueden estar presentes en el 3-10% de los pacientes [22, 27]. Las manifestaciones dermatológicas llegan a presentarse en un 8% de los pacientes e incluyen el exantema (3%), la perniois ("sabañones"), de relación dudosa con la COVID-19 [93], y el efluvio telógeno (caída del cabello), como en otras infecciones y enfermedades agudas [25, 27]. La enfermedad renal, no presente durante la fase aguda, es excepcional que aparezca tras la recuperación. Algunas series han relatado una disminución del filtrado glomerular pero se cuestiona la validez del hallazgo. Finalmente, en el área endocrinológica, se han publicado casos de tiroiditis potencialmente relacionados con el SARS-CoV-2, que cursan con hipertiroidismo, e hipofisitis [94].

Es importante señalar que la persistencia de cualquiera de los hallazgos mencionados obliga a descartar otras causas más probables que el síndrome post-COVID. Solo la exclusión de otras causas, tratables o no, permitiría atribuir estas manifestaciones al síndrome que discutimos.

¿CUÁL ES LA MEJOR FORMA DE ORGANIZAR LA ASISTENCIA A PACIENTES CON MANIFESTACIONES CRÓNICAS DEL COVID-19 EN NUESTRO SISTEMA SANITARIO?

Dado el carácter multisistémico del síndrome post-COVID, en el proceso de atención al paciente deben participar múltiples especialistas de cara a implementar planes terapéuticos, rehabilitadores y de cuidados individuales que faciliten una atención integral del enfermo con el objetivo de mejorar su calidad de vida. Deben definirse protocolos y vías clínicas de actuación que aseguren la coordinación entre especialidades y los diferentes niveles asistenciales, incluyendo la esfera sanitaria y social.

Existen distintos recursos que pueden implementarse, como la e-consulta, la consulta monográfica específica o una agenda de prestación específica para patologías concretas dentro de la cartera de servicios de cada especialidad en que podrían citarse los pacientes con COVID-19.

Con el objetivo de coordinar la actividad del proceso, desde la inclusión hasta el alta final desde consultas externas, y dada la complejidad del proceso asistencial, debería establecerse un gestor de casos que asegure la adecuada citación del paciente en la consulta apropiada y asegure el necesario intercambio de información con Atención Primaria y las diferentes especialidades que asisten al paciente.

Dada el alto número de incertidumbres sobre la persistencia de estas afecciones en el tiempo y su abordaje diagnóstico y terapéutico, es importante recoger indicadores de seguimiento del proceso, incluyendo información acerca del número de pacientes evaluados y en seguimiento activo, consultas específicas en que se realiza éste, motivos de consulta, diagnósticos finales, número de procesos resueltos e ingresos hospitalarios de los pacientes en seguimiento [40].

CONCLUSIONES

1.- Un elevado porcentaje (20-90%) de pacientes que han padecido COVID tienen manifestaciones clínicas tras el periodo agudo de la enfermedad que, en ocasiones, pueden ser relevantes.

2.- No existe todavía una denominación uniforme ni una definición precisa para ese cuadro al que en este documento, provisionalmente, hemos denominado síndrome post-COVID.

3.- Las manifestaciones respiratorias son frecuentes, tanto en forma de síntomas como la disnea o la tos, como por la persistencia de lesiones pulmonares en pruebas de imagen o alteraciones en las pruebas de función pulmonar. En los pacientes con COVID-19 que hayan cursado con neumonía y/o refieran disnea en su seguimiento puede valorarse realizar, además de una RX de tórax, espirometría y test de difusión.

4.- Otras manifestaciones incluyen las neurológicas, psiquiátricas, gastrointestinales y disfunciones del olfato y el gusto que pueden prolongarse durante meses

5.- El síndrome post-COVID es particularmente frecuente en los pacientes que han requerido ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos y muchos de sus síntomas son superponibles a los encontrados en pacientes con otras enfermedades que sobreviven a estancias prolongadas en UCI.

6.- No hemos encontrado evidencia definitiva sobre una importante participación de enfermedad cardiaca en el síndrome post-COVID.

7.- En niños en infección previa por COVID-19 puede presentarse, tras la resolución inicial, un cuadro inflamatorio tardío que ocurre en menos del 1% de los enfermos pediátricos. Se denomina en español SIM-PedS (síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico vinculado a SARS-CoV-2) o MIS-C en la literatura en inglés (multisystem inflammatory syndrome in children) y se parece a enfermedades como la de Kawasaki.

8.- Se desconoce la fisiopatología de los cuadros post-COVID y debería investigarse si puede diferir de cuadros parecidos que siguen a otras enfermedades agudas.

9.- Se recomienda a las autoridades sanitarias anticiparse a responder la demanda asistencial con la creación de grupos cooperativos multidisciplinares que contribuyan a la organización del proceso y coordinen una respuesta sanitaria eficiente al síndrome post-COVID.

10.- Las autoridades sanitarias debieran estimular la formación de grupos de investigación traslacional sobre la naturaleza, diagnóstico, prevención y tratamiento de este síndrome.

BIBLIOGRAFÍA

1. Greenhalgh T, Knight M. Long COVID: A Primer for Family Physicians. *Am Fam Physician*. 2020;102(12):716-7. PMID: 33320511
2. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *Bmj*. 2020;370:m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026

3. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *Jama*. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.19719
4. (NIHR). NIOHR. 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
5. 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
6. 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(12):1312-20. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1312
7. 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(22):2142-7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.384
8. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011;11:37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
9. Dennis A, Wamil M, Kapur S, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. . medRxiv. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>.
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-4. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30628-0
11. Menachery VD, Einfeld AJ, Schäfer A, Josset L, Sims AC, Proll S, et al. Pathogenic influenza viruses and coronaviruses utilize similar and contrasting approaches to control interferon-stimulated gene responses. *mBio*. 2014;5(3):e01174-14. DOI: 10.1128/mBio.01174-14
12. Hickie I, Davenport T, Wakefield D, Vollmer-Conna U, Cameron B, Vernon SD, et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *Bmj*. 2006;333(7568):575. DOI: 10.1136/bmj.38933.585764.AE
13. Vollmer-Conna U, Piraino BF, Cameron B, Davenport T, Hickie I, Wakefield D, et al. Cytokine polymorphisms have a synergistic effect on severity of the acute sickness response to infection. *Clin Infect Dis*. 2008;47(11):1418-25. DOI: 10.1086/592967
14. Piraino B, Vollmer-Conna U, Lloyd AR. Genetic associations of fatigue and other symptom domains of the acute sickness response to infection. *Brain Behav Immun*. 2012;26(4):552-8. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.12.009
15. Broderick G, Fuite J, Kreitz A, Vernon SD, Klimas N, Fletcher MA. A formal analysis of cytokine networks in chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun*. 2010;24(7):1209-17. DOI: 10.1016/j.bbi.2010.04.012
16. Broderick G, Katz BZ, Fernandes H, Fletcher MA, Klimas N, Smith FA, et al. Cytokine expression profiles of immune imbalance in post-mononucleosis chronic fatigue. *J Transl Med*. 2012;10:191. DOI: 10.1186/1479-5876-10-191
17. Cameron B, Bharadwaj M, Burrows J, Fazou C, Wakefield D, Hickie I, et al. Prolonged illness after infectious mononucleosis is associated with altered immunity but not with increased viral load. *J Infect Dis*. 2006;193(5):664-71. DOI: 10.1086/500248
18. Anónimo. Long COVID: let patients help define long-lasting COVID symptoms. *Nature*. 2020;586(7828):170. DOI: 10.1038/d41586-020-02796-2
19. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(4):573-80. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00793
20. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H, et al. (18)F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021:1-11. DOI: 10.1007/s00259-021-05215-4
21. Farr E, Wolfe AR, Deshmukh S, et al. Short of Breath for the Long Haul: Diaphragm Muscle Dysfunction in Survivors of Severe COVID-19 as Determined by Neuromuscular Ultrasound. medRxiv 2021; <https://DOI.org/10.1101/2020.12.10.20244509>
22. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *Jama*. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
23. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. 2020. DOI: 10.7326/m20-5661
24. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes. *J Med Virol*. 2020. DOI: 10.1002/jmv.26587
25. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004
26. Galván-Tejada CE, Herrera-García CF, Godina-González S, Villagrana-Bañuelos KE, Amaro JDL, Herrera-García K, et al. Persistence of COVID-19 Symptoms after Recovery in Mexican Population. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(24). DOI: 10.3390/ijerph17249367
27. 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(10270):220-32. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)32656-8
28. De Lorenzo R, Conte C, Lanzani C, Benedetti F, Roveri L, Mazza MG, et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One*. 2020;15(10):e0239570. DOI: 10.1371/journal.pone.0239570
29. Das KM, Lee EY, Singh R, Enani MA, Al Dossari K, Van Gorkom K, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging*. 2017;27(3):342-9. DOI: 10.4103/ijri.IJRI_469_16
30. Chan KS, Zheng JP, Mok YW, Li YM, Liu YN, Chu CM, et al. SARS: prognosis, outcome and sequelae. *Respirology*. 2003;8 Suppl(Suppl 1):S36-40. DOI: 10.1046/j.1440-1843.2003.00522.x
31. Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection. *Eur Respir J*. 2020;56(2). DOI: 10.1183/13993003.01754-2020

32. Liu C, Ye L, Xia R, Zheng X, Yuan C, Wang Z, et al. Chest Computed Tomography and Clinical Follow-Up of Discharged Patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1231-7. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202004-3240C
33. Guler SA, Ebner L, Beigelman C, Bridevaux PO, Brutsche M, Clarenbach C, et al. Pulmonary function and radiological features four months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020
34. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD, Li TS, Antonio G, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005;60(5):401-9. DOI: 10.1136/thx.2004.030205
35. Ong KC, Ng AW, Lee LS, Kaw G, Kwek SK, Leow MK, et al. 1-year pulmonary function and health status in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2005;128(3):1393-400. DOI: 10.1378/chest.128.3.1393
36. Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128(4):2247-61. DOI: 10.1378/chest.128.4.2247
37. Truffaut L, Demey L, Bruyneel AV, Roman A, Alard S, De Vos N, et al. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respir Res*. 2021;22(1):29. DOI: 10.1186/s12931-021-01625-y
38. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, 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
39. Comunitaria SCdMFi. Manifestaciones persistentes de la COVID-19. Guía de práctica clínica. SEMFYC. www.semfyces ISBN: 978-84-121938-5-5. 2020.
40. (SEDISA) SEdDdIS. Documento para la atención integral al paciente post-COVID-19. DOI: <https://sedisanet/wp-content/uploads/2020/10/DocumentoAtencionIntegralPost-Covid.pdf>. 2020.
41. Ho JS, Sia CH, Chan MY, Lin W, Wong RC. Coronavirus-induced myocarditis: A meta-summary of cases. *Heart Lung*. 2020;49(6):681-5. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.013
42. Rodríguez-Leor O, Cid-Álvarez B, Pérez de Prado A, Rossello X, Ojeda S, Serrador A, et al. Impacto de la COVID-19 en el tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. La experiencia española. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(12):994-1002. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.07.033
43. García-Lledó A, Del Palacio-Salgado M, Álvarez-Sanz C, Pérez-Gil MM, Cruz-Díaz Á. Tromboembolismo pulmonar durante la pandemia por SARS-CoV-2: características clínicas y radiológicas. *Rev Clin Esp*. 2021. DOI: 10.1016/j.rce.2021.01.001
44. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm*. 2020. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.12.007
45. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A, et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246590. DOI: 10.1371/journal.pone.0246590
46. Liu J, de Luca RD, Mello Neto HO, Barcellos I. Post-COVID-19 Syndrome? New daily persistent headache in the aftermath of COVID-19. *Arq Neuropsiquiatr*. 2020;78(11):753-4. DOI: 10.1590/0004-282x20200187
47. Wijeratne T, Crewther S. COVID-19 and long-term neurological problems: Challenges ahead with Post-COVID-19 Neurological Syndrome. *Aust J Gen Pract*. 2021;50. DOI: 10.31128/ajgp-covid-43
48. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neurol Sci*. 2020;419:117179. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117179
49. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021;146:110469. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110469
50. Ortellì P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci*. 2021;420:117271. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117271
51. Needham E, Newcombe V, Michell A, Thornton R, Grainger A, Anwar F, et al. Mononeuritis multiplex: an unexpectedly frequent feature of severe COVID-19. *J Neurol*. 2020:1-5. DOI: 10.1007/s00415-020-10321-8
52. Raahimi MM, Kane A, Moore CE, Alareed AW. Late onset Guillain-Barré syndrome following SARTS-CoV-2 infection: part of "long COVID-19 syndrome"? *BMJ Case Rep* 202114(1):e240178
53. Christie F, Quasim T, Cowan R, King K, McPeake J. Meralgia paraesthetica in intensive care unit survivors of COVID-19. *Anaesthesia*. 2020. DOI: 10.1111/anae.15355
54. Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Sham PC, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry*. 2007;52(4):233-40. DOI: 10.1177/070674370705200405
55. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, MULLO J, Alobid I. Olfactory dysfunction in the COVID-19 outbreak. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020:0. DOI: 10.18176/jiaci.0567
56. Wong DKC, Gendeh HS, Thong HK, Lum SG, Gendeh BS, Saim A, et al. A review of smell and taste dysfunction in COVID-19 patients. *Med J Malaysia*. 2020;75(5):574-81. DOI:
57. Hannum ME, Ramirez VA, Lipson SJ, Herriman RD, Toskala AK, Lin C, et al. Objective Sensory Testing Methods Reveal a Higher Prevalence of Olfactory Loss in COVID-19-Positive Patients Compared to Subjective Methods: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Chem Senses*. 2020;45(9):865-74. DOI: 10.1093/chemse/bjaa064
58. Izquierdo-Dominguez A, Rojas-Lechuga MJ, Chiesa-Estomba C, Calvo-Henriquez C, Ninchriz-Becerra E, Soriano-Reixach M, et al. Smell and Taste Dysfunction in COVID-19 Is Associated With Younger Age in Ambulatory Settings: A Multicenter Cross-Sectional Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(5):346-57. DOI: 10.18176/jiaci.0595
59. Chiesa-Estomba CM, Lechien JR, Radulesco T, Michel J, Sowerby LJ, Hopkins C, et al. Patterns of smell recovery in 751 patients affected

- by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol*. 2020;27(11):2318-21. DOI: 10.1111/ene.14440
60. Reiter ER, Coelho DH, Kons ZA, Costanzo RM. Subjective smell and taste changes during the COVID-19 pandemic: Short term recovery. *Am J Otolaryngol*. 2020;41(6):102639. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102639
61. Sahoo PR, Sahu M, Surapaneni PS, Maiti A, Vankamamidi R, Panda N, et al. Evolution of olfactory and gustatory dysfunctions in COVID-19 patients in India. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021:1-7. DOI: 10.1007/s00405-020-06563-x
62. Boscolo-Rizzo P, Borsetto D, Fabbris C, Spinato G, Frezza D, Menegaldo A, et al. Evolution of Altered Sense of Smell or Taste in Patients With Mildly Symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020. DOI: 10.1001/jamaoto.2020.1379
63. Brito-Zerón P, Conangla L, Kostov B, Moragas A, Ramos M, Sequeira E, et al. Manifestaciones persistentes de la COVID-19. Guía de práctica clínica [Internet]. 1ª ed. Barcelona: Sociedad Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC), 2020.p. 1-43. [Consultado 25 ene 2020]. Disponible en: <https://www.semfyec.es/formacion-y-recursos/manifestaciones-persistentes-de-la-covid-19-guia-de-practica-clinica/>. 2020. DOI:
64. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Beckers E, Mustin V, Ducarme M, Journe F, et al. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med*. 2021. DOI: 10.1111/joim.13209
65. Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am*. 2020;102(14):1197-204. DOI: 10.2106/jbjs.20.00847
66. Griffith JF. Musculoskeletal complications of severe acute respiratory syndrome. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2011;15(5):554-60. DOI: 10.1055/s-0031-1293500
67. Zhang L, Hu W, Cai Z, Liu J, Wu J, Deng Y, et al. Early mobilization of critically ill patients in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(10):e0223185. DOI: 10.1371/journal.pone.0223185
68. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596
69. Boyd S, Martin-Loeches I. The incidence of venous thromboembolism in critically ill patients with COVID-19 compared with critically ill non-COVID patients. *Ir J Med Sci*. 2021:1-4. DOI: 10.1007/s11845-020-02503-0
70. McBane RD, 2nd, Torres Roldan VD, Niven AS, Pruthi RK, Franco PM, Linderbaum JA, et al. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(11):2467-86. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030
71. Chowdhury JF, Moores LK, Connors JM. Anticoagulation in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(17):1675-8. DOI: 10.1056/NEJMcld2028217
72. Grupo madrileño de trombosis. Tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19 2020.
73. Llau JV, Ferrandis R, Sierra P, Hidalgo F, Cassinello C, Gómez-Luque A, et al. SEDAR-SEMICYUC consensus recommendations on the management of haemostasis disorders in severely ill patients with COVID-19 infection. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2020;67(7):391-9. DOI: 10.1016/j.redar.2020.05.007
74. Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, Duman RS. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat Rev Neurosci*. 2016;17(8):497-511. DOI: 10.1038/nrn.2016.69
75. Torales J, O'Higgins M, Castaldelli-Maia JM, Ventriglio A. The outbreak of COVID-19 coronavirus and its impact on global mental health. *Int J Soc Psychiatry*. 2020:20764020915212. DOI: 10.1177/0020764020915212
76. Vindegaard N, Benros ME. COVID-19 pandemic and mental health consequences: Systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun*. 2020;89:531-42. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.048
77. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021;8(2):130-40. DOI: 10.1016/s2215-0366(20)30462-4
78. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611-27. DOI: 10.1016/s2215-0366(20)30203-0
79. 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(2):1013-22. DOI: 10.1002/jmv.26368
80. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, Davies NWS, Pollak TA, Tenorio EL, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(10):875-82. DOI: 10.1016/s2215-0366(20)30287-x
81. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med*. 2012;40(2):502-9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318232da75
82. Pun BT, Balas MC, Barnes-Daly MA, Thompson JL, Aldrich JM, Barr J, et al. Caring for Critically Ill Patients with the ABCDEF Bundle: Results of the ICU Liberation Collaborative in Over 15,000 Adults. *Crit Care Med*. 2019;47(1):3-14. DOI: 10.1097/ccm.00000000000003482
83. Wassenaar A, Rood P, Boelen D, Schoonhoven L, Pickkers P, van den Boogaard M. Feasibility of Cognitive Training in Critically Ill Patients: A Pilot Study. *Am J Crit Care*. 2018;27(2):124-35. DOI: 10.4037/ajcc2018467
84. Hatch R, Young D, Barber V, Griffiths J, Harrison DA, Watkinson P. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study. *Crit Care*. 2018;22(1):310. DOI: 10.1186/s13054-018-2223-6
85. Pun BT, Badenes R, Heras La Calle G, Orun OM, Chen W, Raman R, et al. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021. DOI: 10.1016/s2213-2600(20)30552-x
86. Jaffri A, Jaffri UA. Post-Intensive care syndrome and COVID-19: crisis

- after a crisis? *Heart Lung*. 2020. DOI: 10.1016/j.hrtlng.2020.06.006
87. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607-8. DOI: 10.1016/s0140-6736(20)31094-1
88. Moraleda C, Serna-Pascual M, Soriano-Arandes A, Simó S, Epalza C, Santos M, et al. Multi-Inflammatory Syndrome in Children related to SARS-CoV-2 in Spain. *Clin Infect Dis*. 2020. DOI: 10.1093/cid/ciaa1042
89. Control. ECFDPa. Rapid risk assessment: Paediatric inflammatory multisystem syndrome and SARS -CoV-2 infection in children. Acceso en <https://www.ecdceuropa.eu/en/publications-data/paediatric-inflammatory-multisystem-syndrome-and-sars-cov-2-rapid-risk-assessment>. 2020; Mayo 15.
90. Cheung EW, Zachariah P, Gorelik M, Boneparth A, Kernie SG, Orange JS, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in Previously Healthy Children and Adolescents in New York City. *Jama*. 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.10374
91. Godfred-Cato S, Bryant B, Leung J, Oster ME, Conklin L, Abrams J, et al. COVID-19-Associated Multisystem Inflammatory Syndrome in Children - United States, March-July 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(32):1074-80. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932e2
92. Soma VL, Shust GF, Ratner AJ. Multisystem inflammatory syndrome in children. *Curr Opin Pediatr*. 2021;33(1):152-8. DOI: 10.1097/mop.0000000000000974
93. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, Rosenbach M, Kovarik C, Takeshita J, et al. Pernio-like skin lesions associated with COVID-19: a case series of 318 patients from 8 countries. *J Am Acad Dermatol*. 2020. DOI: 10.1016/j.jaad.2020.05.109
94. Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)*. 2020:1-3. DOI: 10.1007/s42000-020-00230-w