



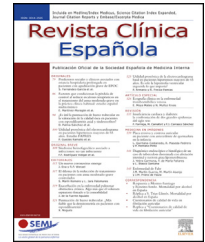
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## REVISIÓN

# Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa



A. López-Sampalo<sup>a</sup>, M.R. Bernal-López<sup>a,b,\*</sup> y R. Gómez-Huelgas<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga (UMA), Málaga, España

<sup>b</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBERObn), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Recibido el 20 de agosto de 2021; aceptado el 12 de octubre de 2021

Disponible en Internet el 15 de noviembre de 2021

### PALABRAS CLAVE

COVID-19 persistente;  
COVID-19 posagudo;  
COVID de larga  
duración;  
Secuelas COVID-19

**Resumen** A medida que ha avanzado la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), originada por la infección por el coronavirus de tipo 2, causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el síndrome de COVID-19 persistente es un problema cada vez más reconocido y sobre el que se está desarrollando un importante volumen de publicaciones. Los síntomas pueden ser persistentes o aparecer, tras un periodo asintomático, semanas o meses después de la infección inicial. El cuadro clínico es tan marcadamente heterogéneo y multisistémico como en la fase aguda, por lo que se requiere un manejo multidisciplinar. Además, su aparición no está relacionada con la gravedad de la infección inicial, por lo que pueden afectar tanto a pacientes leves, incluso asintomáticos, como a enfermos graves que han requerido hospitalización. Aunque puede afectar a personas de cualquier edad, es más frecuente en mujeres de edad media. Las secuelas pueden generar un elevado impacto en la calidad de vida y en el ámbito laboral y social. El objetivo de este trabajo es hacer una revisión sobre el síndrome de COVID-19 persistente, conocer sus manifestaciones clínicas y las estrategias para el manejo y el seguimiento de estos pacientes.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Persistent COVID-19;  
Post-acute COVID;  
Long COVID;  
COVID-19 sequelae

### Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review

**Abstract** As the coronavirus-2019 disease (COVID-19) pandemic, caused by the infection with severe acute respiratory syndrome (SARS-CoV-2) coronavirus type 2, has progressed, persistent COVID-19 syndrome is an increasingly recognized problem on which a significant volume of medical literature is developing. Symptoms may be persistent or appear, after an asymptomatic period, weeks or months after the initial infection. The clinical picture is as markedly heterogeneous and multisystemic as in the acute phase, so multidisciplinary management is required.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rosa.bernal@ibima.eu](mailto:rosa.bernal@ibima.eu) (M.R. Bernal-López).

In addition, their appearance is not related to the severity of the initial infection, so they can affect both mild patients, even asymptomatic, and seriously ill patients who have required hospitalization. Although it can affect people of any age, it is more common in middle-aged women. The sequelae can generate a high impact on the quality of life, and in the work and social environment. The objective of this paper is to review persistent COVID-19 syndrome, to know its clinical manifestations and the strategies for the management and follow-up of these patients.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

## Introducción

En marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró pandemia la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), debida a la infección por el coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Las características clínicas y epidemiológicas, la patogenia y las complicaciones de los pacientes con COVID-19 en fase aguda se han descrito extensamente, pero las consecuencias a largo plazo de la enfermedad siguen sin estar bien definidas<sup>1,2</sup>.

A principios de julio del 2021, más de 191 millones de personas se habían infectado con el SARS-CoV-2 en el mundo y la pandemia seguía en plena expansión en muchos países. En su fase aguda, la COVID-19 grave se caracteriza por una enfermedad pulmonar aguda que puede manifestarse con neumonía y con síndrome de distrés respiratorio agudo<sup>3</sup>. También se han descrito muchas manifestaciones extrapulmonares en múltiples sistemas, entre otros: hematológico, cardiovascular, renal, digestivo, neurológico, endocrinológico, oftalmológico y dermatológico<sup>3,4</sup>.

La duración media de los síntomas en la fase aguda de la enfermedad es de  $11,5 \pm 5,7$  días<sup>5</sup>. Sin embargo, se ha observado que hasta un 10-15% de los pacientes con COVID-19 pueden presentar sintomatología persistente semanas o incluso meses después de la infección y este porcentaje posiblemente sea incluso superior. La sintomatología descrita tras la fase aguda es muy heterogénea e incluye fatiga, disnea, dolor torácico, palpitaciones, síntomas gastrointestinales, confusión mental, ansiedad y depresión, entre otros muchos síntomas asociados<sup>6</sup>.

Los estudios recientes sugieren que el denominado síndrome de COVID persistente está emergiendo como un síndrome prevalente que hace referencia a un conjunto muy diverso de síntomas que persisten después de una infección confirmada por SARS-CoV-2 y que, además, no parece tener una clara relación con la gravedad en la fase aguda de la COVID-19<sup>7</sup>.

## Definición del síndrome de COVID-19 persistente

Aún no existe consenso sobre la definición y la cronología asociadas con los síntomas persistentes de la COVID-19.

La terminología empleada para denominar este cuadro ha variado ampliamente en la literatura, e incluye, entre otros, términos como *long haulers* (portadores de larga duración), *late sequelae of COVID-19* (secuelas tardías de COVID-19), *chronic COVID-19 syndrome* (síndrome de COVID-19 crónico), *post-acute COVID-19 syndrome* (PACS) (síndrome de COVID-19 posagudo) y *persistent COVID-19 syndrome* (síndrome de COVID-19 persistente)<sup>8</sup>.

Uno de los términos más extendidos es el de *long COVID* o COVID persistente, acuñado colectivamente por los propios pacientes a través de las redes sociales, como contracción de una enfermedad a largo plazo de carácter cíclico, progresivo y multifásico<sup>9</sup>. Actualmente, la OMS recomienda referirse a este cuadro como *post-COVID-19 condition* (estado pos-COVID-19), pues este término no implica causalidad ni duración, y ya existen códigos específicos ICD-10 (U09) e ICD-11 (RA02) para identificarlo<sup>10</sup>.

Con objeto de unificar criterios, el National Institute for Health and Care Excellence ha propuesto las siguientes definiciones para denominar a las diferentes fases sintomáticas de la infección por SARS-CoV-2<sup>11</sup>. El *COVID-19 agudo* generalmente dura hasta 4 semanas desde la aparición de los síntomas. Cuando los síntomas persisten más de 4 semanas o si aparecen complicaciones tardías o a largo plazo, se habla de *COVID-19 posagudo*. Este último término engloba a los pacientes con *COVID-19 persistente (long COVID)* (CP/LC) y con *secuelas pos-COVID-19*.

El CP/LC se aplica a síntomas mantenidos más allá de 4 e incluso 12 semanas tras la infección aguda, o que aparecen posteriormente en el caso de sujetos con infección asintomática, pero sin la existencia de un daño orgánico irreversible. En el caso de las *secuelas pos-COVID-19*, los pacientes suelen presentar antecedentes de COVID-19 agudo grave y manifiestan síntomas derivados del daño estructural secundario a las complicaciones sufridas en la fase aguda<sup>12</sup>. Es importante realizar esta distinción, ya que estos 2 subtipos de *COVID-19 posagudo* afectan a diferentes perfiles de pacientes. Mientras que las secuelas predominan en varones de mayor edad, en torno a los 70 años, con comorbilidades asociadas, el CP/LC suele presentarse en mujeres de mediana edad, en torno a los 40 años, sin problemas de salud importantes.

Se han descrito 3 fenotipos clínicos dentro del CP/LC: permanente (sin cambios durante el seguimiento), recidivante/remite (curso fluctuante y episódico), con

intervalos de exacerbación y remisión de los síntomas) y con mejoría lentamente progresiva<sup>13</sup>.

## Fisiopatología

El hecho de que algunos pacientes con COVID-19 experimenten síntomas después de la recuperación de una infección aguda no es inesperado. Otras infecciones, como las producidas por el virus de Epstein-Barr, *Giardia lamblia*, *Coxiella burnetii*, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y el virus del río Ross, así como otros coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV (causantes del síndrome respiratorio agudo grave [SARS] y del síndrome respiratorio de Oriente Medio [MERS], respectivamente), también se asocian a un mayor riesgo de secuelas posinfecciosas.

Estas secuelas incluyen síntomas de larga duración (meses, incluso años), en ausencia de infección activa, como: fatiga incapacitante, dolor musculoesquelético, dificultades neurocognitivas y alteración del estado de ánimo<sup>14</sup>. Estos síndromes de posinfección aguda muestran un claro paralelismo clínico y fisiopatológico con el síndrome del COVID-19 persistente, especialmente con SARS y MERS, debido a las similitudes filogenéticas existentes entre los coronavirus patógenos responsables. La superposición de la identidad de secuencia genómica de SARS-CoV-2 es del 79% con SARS-CoV-1 y del 50% con MERS-CoV<sup>15,16</sup>.

Los mecanismos potenciales que contribuyen a la fisiopatología del CP/LP no están aún claros, habiéndose propuesto diversos factores (fig. 1). Un elemento clave puede ser la presencia de un estado de hiperinflamación crónica<sup>17</sup>. El virus, a nivel pulmonar, activa la inmunidad innata, lo que da lugar a una cascada inflamatoria de liberación de citocinas, incluyendo la interleucina (IL)-6 (IL-6), la IL-1, el factor de necrosis tumoral alfa y las especies reactivas de oxígeno. Estas elevaciones sistémicas de citocinas se han implicado en el desarrollo de fibrosis pulmonar<sup>18</sup> y de lesiones a nivel cardíaco y neurológico secundarias al daño endotelial producido por la activación de fibroblastos con depósito de colágeno y fibronectina.

Además, se ha observado daño en la integridad de la barrera hematoencefálica (BHE) con aumento de la permeabilidad para sustancias neurotóxicas. Asimismo, los niveles elevados de IL-6 pueden interrumpir la homeostasis metabólica muscular y exacerbar la pérdida muscular, por lo que algunos autores<sup>19</sup> postulan que el músculo esquelético se puede ver afectado tanto por la infección directa por el SARS-CoV-2 de los miocitos, células con una elevada expresión del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), como indirectamente a través de la liberación sistémica de citocinas y la posterior alteración homeostática muscular, que darían lugar a la fatiga y debilidad muscular.

Algunos estudios<sup>20</sup> intentan detectar la presencia de células T y linfocitos NK en estos pacientes y parece que el COVID persistente se caracteriza por alteraciones a nivel de las células TCD4+ y TCD8+ diferenciando 2 perfiles de relevancia clínica: uno más inflamatorio (descenso de TCD4+ y aumento de TCD8+) y otro más inmune (aumento de TCD4+ y TCD8+).

Otro de los mecanismos propuestos sería el autoinmune, mediante la existencia de autoanticuerpos que actuarían

contra proteínas moduladoras que alterarían la función inmunitaria<sup>21</sup>. También puede estar implicado el estado de hipercoagulabilidad asociado a la infección por SARS-CoV-2 (estado tromboinflamatorio), responsable de las tasas desproporcionadamente elevadas (20-30%) de complicaciones trombóticas observadas en pacientes con COVID-19<sup>22</sup>.

Adicionalmente, se ha planteado la hipótesis de que la infección por SARS-CoV-2 puede afectar al sistema nervioso autónomo<sup>23</sup>, dando lugar a una disfunción autonómica mediada por el propio virus. Esta disautonomía se manifiesta por diversos síndromes de intolerancia ortostática que incluyen la hipotensión ortostática, el síncope vasovagal y el síndrome de taquicardia ortostática postural (*postural orthostatic tachycardia syndrome* [POTS]).

Otra de las hipótesis etiopatogénicas puede ser la persistencia del virus en el organismo debida a una respuesta de anticuerpos débil o ausente<sup>24</sup>, las recaídas o reinfecciones y otros factores relacionados con la COVID-19 como: la inmovilización, las alteraciones nutricionales, los trastornos mentales, como el estrés postraumático, o las alteraciones a nivel de la microbiota intestinal<sup>25</sup>.

## Epidemiología y factores de riesgo

Los síntomas persistentes tras la infección por SARS-CoV-2 ocurren tanto en pacientes con necesidad de hospitalización por un cuadro agudo grave de COVID-19, como en aquellos que han presentado una enfermedad leve paucisintomática e incluso en sujetos con infección asintomática<sup>26</sup>.

Los estudios publicados arrojan resultados variables sobre la prevalencia del CP/LP (tabla 1). En el Reino Unido, alrededor del 10% de los pacientes con infección documentada por SARS-CoV-2 permanecen sintomáticos más allá de 3 semanas, y una proporción menor durante meses después de la infección aguda<sup>27</sup>.

Un estudio observacional de cohortes realizado en Michigan (Estados Unidos)<sup>28</sup>, que evaluó a través de una encuesta telefónica a 488 pacientes dados de alta hospitalaria por COVID-19, encontró que el 32,6% de los pacientes notificaron síntomas persistentes a los 3 meses, existiendo un 18,9% de sujetos con síntomas agravados o de nueva aparición, siendo la disnea (23%) el más prevalente. El 38,5% de los pacientes no había podido recuperar su actividad habitual y un 48,8% refería estar emocionalmente afectado por su estado de salud.

Otros estudios han comunicado tasas de prevalencia aún más elevadas. En Italia<sup>29</sup>, el 87,4% de 143 pacientes dados de alta del hospital por COVID-19 presentaban síntomas persistentes tras un seguimiento medio de 2 meses desde el inicio del cuadro, siendo los síntomas más frecuentes la fatiga (53,1%), la disnea (43,4%), el dolor articular (27,3%) y el dolor torácico (21,7%). En un estudio realizado en Francia<sup>30</sup> el 66% de los pacientes persistían con síntomas a los 60 días de seguimiento. En un estudio prospectivo de cohorte realizado en Wuhan (China)<sup>31</sup>, donde se evaluó a 1.733 sujetos a los 6 meses del inicio de los síntomas de COVID-19, la mayoría de los pacientes (76%) reportaron al menos un síntoma, siendo los más comunes la fatiga/debilidad muscular (63%), las dificultades para dormir (26%) y la ansiedad/depresión (23%).

**Tabla 1** Principales estudios de seguimiento en pacientes con síntomas pos-COVID-19

Autores	País	Tipo de estudio	n	Edad media (años)	Sexo	Fase aguda (H/NH)	Período seguimiento	Persistencia de síntomas (%)	Síntomas
Chopra et al. <sup>28</sup>	EE. UU.	Cohorte observacional	488	62	M: 51,8% F: 47,2%	H	2 meses	32,6	Disnea 23%; tos 15,3%; anosmia/ageusia 13,1%; dolor torácico 9,0%; incapacidad para recuperar actividades habituales 32,4%; afectación emocional 38,5%
Carfi et al. <sup>29</sup>	Italia	Longitudinal prospectivo	143	56,5	M: 63% F: 37%	H	2 meses	87,4	Fatiga 53,1%; disnea 43,4%; dolor articular 27,3%; dolor torácico 21,7%
Carvalho-Schneider et al. <sup>30</sup>	Francia	Longitudinal prospectivo	150	49	M: 46% F: 54%	H	2 meses	66,0	Astenia 40%; disnea 30%; anosmia/ageusia 23%
Huang et al. <sup>31</sup>	China	Cohorte ambispectiva	1.733	57	M: 52% F: 48%	H	6 meses	76,0	Fatiga/debilidad muscular 63%; insomnio 26%; ansiedad/ depresión 23%; alopecia 22%; anosmia 11%; palpitaciones 9%; artralgias 9%; pérdida de apetito 8%; disgeusia 7%; mareos 6%; diarrea 5%; dolor torácico 5%, y cefalea 2%
Romero-Duarte et al. <sup>32</sup>	España	Observacional longitudinal	962	63	M: 46,3% F: 53,7%	H	6 meses	63,9	Disnea 28%; fatiga 22,1%; anosmia 20,8%; dolor músculoesquelético 15,3%; diarrea 10,3%; disgeusia 7,2%; fiebre 7%; ansiedad 6,8%; dolor torácico 6%; dolor abdominal 5,3%; cefalea 5,3%; insomnio 4,9%; ansiedad 4,4%; parestesias 3,4%; trastorno del movimiento 3,4%, y desorientación/confusión 2,6%
Rodríguez-Ledo et al. <sup>33</sup>	España (encuesta online)	Cohorte observacional	2.120	43,3	M: 21% F: 79%	H NH	187 días	86,5	Astenia 83,6%; malestar general 79,3%; cefalea 63%; mialgias 60,7%; bajo estado de ánimo 56,6%; artralgias 56,4%; disnea 56,2%, y dolor torácico 54,7%
Augustin et al. <sup>35</sup>	Alemania	Longitudinal prospectivo	958	46	M: 46,4% F: 53,6%	H: 2,9% NH: 97,1%	4 meses	27,8	Anosmia 12,4%; disgeusia 11,1%; fatiga 9,7%, y disnea 8,6%
Peghin et al. <sup>36</sup>	Italia	Cohorte ambispectiva	559	53	M: 46,6% F: 53,4%	H NH	6 meses	40,2	Fiebre 73,7%; anosmia/disgeusia 60,3%; tos 47,9%, y fatiga 43,8%
Goërtz et al. <sup>37</sup>	Holanda Bélgica	Cohorte observacional	2.113	47	-	H: 5,3% NH: 94,7%	79 días	93,0	Fatiga 87%; disnea 71%; dolor torácico 44%; cefalea 38%; dolor muscular 36%; palpitaciones 32%, y tos 29%

F: femenino; H: hospitalización; M: masculino; NH: no hospitalización.



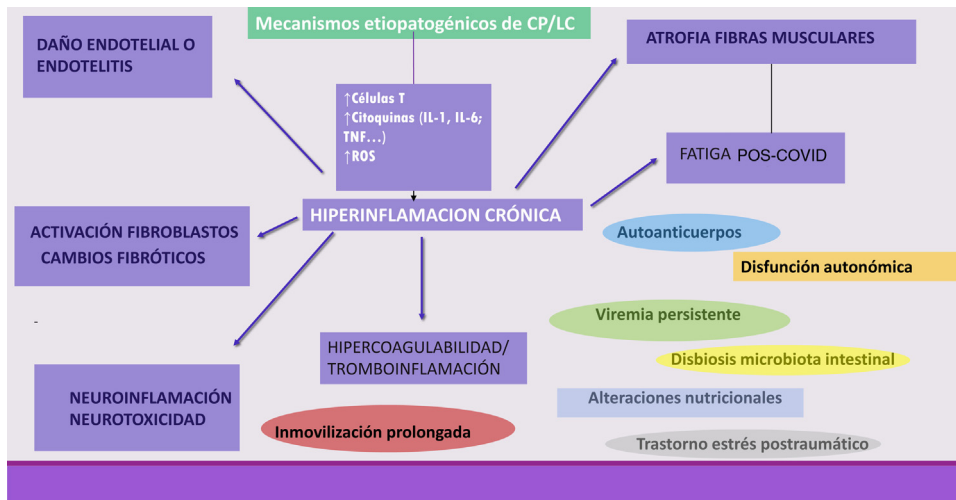


Figura 1 Mecanismos etiopatogénicos de COVID-19 persistente.

En España destacan 2 estudios<sup>32,33</sup>. Un estudio multicéntrico de cohorte retrospectiva realizado en 4 centros andaluces<sup>32</sup> analizó la prevalencia de síntomas en 962 pacientes que habían requerido hospitalización en la fase aguda: hasta el 63,9% presentaba síntomas tras 6 meses de seguimiento, predominantemente a nivel respiratorio (42%), sistémico (36,1%), neurológico (20,8%) y psicológico (12,2%). Otro estudio de ámbito nacional realizado en Atención Primaria<sup>33</sup>, mediante una encuesta *online*, con la participación de 2.120 individuos con antecedentes de COVID-19, concluyó que el 5% de los pacientes presentaba al menos un síntoma tras una media de 185 días tras la infección aguda.

Una de las líneas prioritarias de investigación es el desarrollo de herramientas que permitan predecir la probabilidad de desarrollar CP/LC. Los factores de riesgo relacionados con el CP/LP no se han descrito en la mayoría de los estudios anteriores. Se ha sugerido que experimentar más de 5 síntomas en los primeros 7 días de la infección incrementa el riesgo de desarrollar síntomas persistentes<sup>11</sup>. Aunque la presencia de anosmia, especialmente en adultos mayores de 70 años, se ha relacionado con un mejor pronóstico en pacientes hospitalizados por COVID-19<sup>34</sup>, se considera el síntoma más predictivo de CP/LP<sup>12</sup>.

Un estudio alemán<sup>35</sup>, que incluyó a 958 pacientes no hospitalizados, encontró una asociación significativa entre la presencia de síntomas a largo plazo con un menor nivel basal de anticuerpos de subclase IgG, y la presencia de anosmia y diarrea durante la COVID-19 aguda. También se ha relacionado la persistencia de síntomas con el sexo femenino, un mayor número de síntomas al inicio del cuadro y el ingreso en unidades de Cuidados Intensivos<sup>36</sup>.

En síntesis, y a falta de estudios más rigurosos, se estima que en torno a un 10-20% de los sujetos infectados con SARS-CoV-2 presentará CP/LP, aunque esta prevalencia es variable, debido a las diferencias en la metodología utilizada y en las poblaciones analizadas, especialmente entre estudios que incluyen pacientes hospitalizados y ambulatorios. Además, en muchos casos no se discrimina entre la verdadera persistencia de síntomas y las secuelas de la enfermedad aguda grave<sup>12</sup>.

## Sintomatología

La presentación clínica de los pacientes con COVID-19 persistente es muy heterogénea. Se han descrito más de 200 síntomas asociados que afectan a diferentes órganos y sistemas<sup>37</sup> (fig. 2). Los más comunes a largo plazo son la fatiga (52%), los síntomas cardiorrespiratorios (30-42%) y los síntomas neurológicos (40%)<sup>38</sup>, incluyendo los cuadros de disautonomía<sup>39</sup>.

## Síntomas y secuelas respiratorias

El pulmón es el órgano afectado principalmente por la infección por el SARS-CoV-2 y, en consecuencia, los síntomas respiratorios persistentes y las limitaciones al ejercicio son frecuentes tras una COVID-19 grave. El síntoma respiratorio persistente más frecuente es la disnea<sup>28</sup>, seguido de la tos y el dolor torácico<sup>29,40</sup>. La proporción de síntomas que se deben a secuelas pulmonares no está bien definida. La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y la fibrosis pulmonar son las secuelas pulmonares más importantes y, a diferencia de otras secuelas posagudas, presentan una clara asociación con la gravedad de la infección en la fase inicial, siendo más frecuentes en los pacientes que requirieron ingreso en unidades de Cuidados Intensivos y en los que precisaron de oxigenoterapia crónica domiciliaria.

La prevalencia descrita de ETE es variable en los distintos estudios (18-42%)<sup>41</sup> y se ha hipotetizado que las oclusiones de las arterias pulmonares se podrían causar por un fenómeno de trombosis pulmonar *in situ* en el contexto de la respuesta inflamatoria (tromboinflamación)<sup>42</sup>. Sin embargo, se desconocen los riesgos a largo plazo de embolia pulmonar crónica y la consiguiente hipertensión pulmonar.

Algunos estudios en pacientes hospitalizados describen la aparición de fibrosis pulmonar hasta en un 40% durante el seguimiento posterior<sup>43,44</sup>. La aparición de fibrosis pulmonar se relaciona con la duración y la gravedad de la enfermedad, así como con la edad avanzada<sup>43,44</sup>.

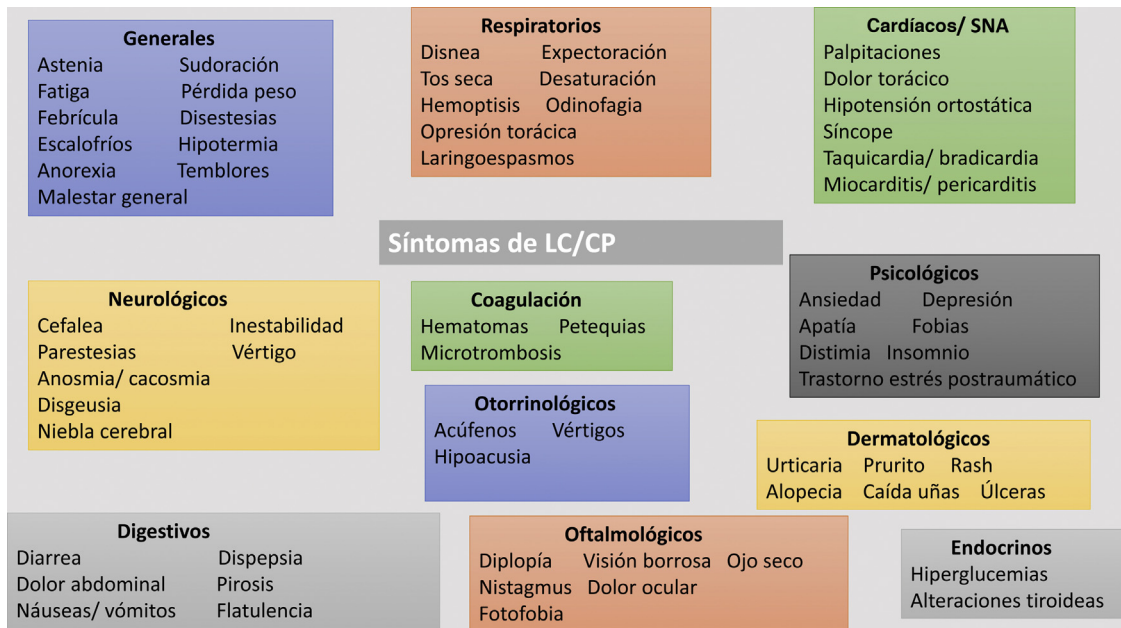


Figura 2 Síntomatología de COVID-19 persistente.

Aunque siguen siendo escasas las descripciones de los hallazgos mediante tomografía computarizada (TC) de alta resolución (TCAR), tras la fase aguda se han observado 3 tipos de patrón radiológico o clínico<sup>45</sup>: el primero en el que existe un predominio de vidrio deslustrado y áreas organizativas; un segundo patrón en el que se objetivan cambios fibrosantes con engrosamiento septal y un tercer patrón en el que se produce una combinación de los 2 anteriores. El primer patrón responde a corticoides a dosis bajas de forma prolongada, mientras que en el segundo la respuesta es escasa o nula.

### Síntomas neurocognitivos

Inicialmente se pensó que el SARS-CoV-2 no atravesaba la BHE, pero los estudios *post mortem* han demostrado que el virus ataca ampliamente al sistema nervioso central. La vía de entrada para el SARS-CoV-2 es la proteína enzimática transmembrana ACE2, a la que se une con alta afinidad a través de la proteína pico S. El receptor ACE2 se expresa extensamente en las células endoteliales del cerebro<sup>46</sup> y esta proteína S puede dañar directamente la integridad de la BHE, así como inducir una fuerte respuesta inmunitaria generada por la liberación de citocinas. Además, también parece que el virus afecta al sistema nervioso periférico por la interacción con los receptores ACE2, pudiendo generar complicaciones a nivel neuromuscular<sup>47</sup>.

Durante la infección en curso, alrededor del 36% de los casos desarrolla síntomas neurológicos<sup>48</sup>, de los cuales la cefalea es el más frecuente, tanto en la fase aguda como en el CP/LC. Son cefaleas similares a la migraña<sup>48</sup>, a menudo refractarias a los analgésicos habituales, que se atribuyen a los altos niveles de citocinas circulantes. Se ha observado también deterioro cognitivo, a veces de carácter fluctuante, con síntomas como la «niebla cerebral», que puede manifestarse con dificultades con la concentración, pérdida de

memoria, lenguaje receptivo o deterioro de las funciones ejecutivas<sup>49</sup>. La anosmia y la ageusia también son muy frecuentes y prolongadas, así como los trastornos del sueño.

### Síntomas cardíacos y del sistema nervioso autónomo

La persistencia de dolor torácico se ha descrito hasta en un 20-30% de los pacientes, aunque siempre se debe descartar una enfermedad coronaria, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. En caso de dolor torácico persistente debe sospecharse la presencia de una miocarditis, que se ha descrito mediante resonancia magnética (RM) hasta en un 60% de pacientes tras 2 meses del cuadro agudo<sup>50</sup>.

La existencia de derrame pericárdico, generalmente de escasa cuantía, se puede observar mediante RM en el 20% de los sujetos durante la fase aguda, pero la pericarditis sintomática es menos frecuente<sup>51</sup>. También son comunes las palpitaciones, que en el caso de ser recurrentes sugieren un cuadro de disautonomía, como la taquicardia sinusal inapropiada, o un POTS si se asocian a síntomas de hipotensión ortostática.

### Síntomas digestivos

Aunque algunos estudios de seguimiento de pacientes hospitalizados por COVID-19 no han reportado secuelas gastrointestinales o hepatobilares significativas<sup>51</sup>, otros autores han señalado que las manifestaciones digestivas están presentes en más de la mitad de los afectados por CP/LP, incluyendo diarrea, meteorismo, dispepsia, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Algunos estudios han descrito la existencia de cambios en la microbiota intestinal tras la infección aguda, que se mantendrían en pacientes con CP/LC<sup>24</sup>. Además, se ha observado que el íleon es una

diana preferente del SARS-CoV-2, pudiendo permanecer en dicha localización durante meses<sup>52</sup>.

### Alteraciones endocrinológicas

La fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 se ha asociado con hiperglucemia de estrés en pacientes sin diabetes mellitus conocida, así como con peor control glucémico en aquellos con diabetes previa<sup>53</sup>. En el seguimiento de los pacientes con CP/LC también aparecen hiperglucemias y inicio de diabetes mellitus<sup>54</sup>. Del mismo modo, se han notificado alteraciones a nivel tiroideo, como tiroiditis de Hashimoto<sup>55</sup>, enfermedad de Graves<sup>56</sup> o tiroiditis subaguda<sup>57</sup>.

### Síntomas dermatológicos

La secuela más comúnmente comunicada es la pérdida de cabello, que, según un estudio chino pos-COVID-19, afecta al 20% de los pacientes a los 6 meses de seguimiento<sup>30,58</sup>. Esta pérdida de cabello puede atribuirse al efluvio telógeno resultante de una infección viral o a una respuesta de estrés<sup>29</sup>.

### Síntomas psicológicos

Las personas con COVID-19 pueden experimentar una serie de síntomas psiquiátricos que persisten o se presentan meses después de la infección inicial<sup>59</sup>. Los síntomas descritos con más frecuencia son la ansiedad y la depresión (30-40%), seguidos de trastorno de estrés postraumático, insomnio y sintomatología obsesiva-compulsiva.

### Seguimiento y abordaje clínico-terapéutico

Como hemos visto, los síntomas del CP/LC son tan heterogéneos como se observan en el cuadro agudo y pueden manifestarse de manera continua, fluctuante o cambiante.

Ante la ausencia de una base sólida y estandarizada con respecto al manejo de pacientes con COVID-19 de larga data, se han publicado diferentes guías clínicas con recomendaciones sobre el seguimiento a largo plazo de estos pacientes, tanto en el ámbito internacional<sup>11</sup> como nacional<sup>12,60,61</sup>, y se han constituido consultas monográficas pos-COVID-19 en muchos centros hospitalarios.

Estas recomendaciones coinciden en que, debido a la complejidad de esta infección viral y la potencial afectación de múltiples órganos y sistemas, es necesaria una evaluación multidisciplinar por diferentes especialistas médicos que nos permitan monitorizar la evolución del paciente de forma óptima y ofrecer el mejor manejo posible. Proponen la necesidad de una valoración inicial que incluya una exploración física completa, pruebas de laboratorio e imagen. Además, es fundamental estudiar las comorbilidades y la situación funcional y social. Todo ello nos permitirá realizar una valoración integral del estado basal del paciente<sup>23</sup>.

Las estrategias de seguimiento propuestas recomiendan la realización de una analítica básica que incluya hemograma completo, velocidad de sedimentación globular, glucosa, perfil lipídico, renal, iones, perfil hepático,

albúmina, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, pruebas de función tiroidea, metabolismo del hierro, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, vitamina D, calcio, fósforo y pruebas de coagulación, así como, en determinadas circunstancias, y en función de la anamnesis y la exploración, la realización de otras determinaciones analíticas específicas en función de los síntomas. En determinadas circunstancias (persistencia de linfopenia o alteraciones a nivel de recuento linfocitario) puede ser conveniente realizar un estudio básico de inmunidad celular, que incluya subpoblaciones linfocitarias (linfocitos B, linfocitos T, TCD4+, TCD8+), inmunoglobulinas y un estudio del complemento, que nos permitan descartar otras enfermedades alternativas<sup>12</sup>.

Existe controversia sobre la necesidad de realizar estudios de imagen en el seguimiento de los pacientes con COVID-19. La guía de la British Thoracic Society recomienda la realización de una radiografía de tórax a las 12 semanas en aquellos pacientes que hayan tenido una enfermedad respiratoria significativa en la fase aguda y, en el caso de que presenten alteraciones, proponen realizar una TC de tórax, con reconstrucciones de alta resolución y con contraste, según protocolo de tromboembolia pulmonar<sup>62,63</sup>.

Otros autores recomiendan realizar una TC torácica basal de alta resolución sin contraste, repetir TC a los 6 y 12 meses y, si persisten alteraciones fibróticas, repetirlo a los 24 y 36 meses<sup>64</sup>. Una indicación razonable sería realizar TC de tórax a los pacientes en los que persiste la clínica respiratoria y las alteraciones en las pruebas funcionales respiratorias (PFR) o si persisten anomalías en la radiografía de tórax a los 3 meses del alta o de la resolución clínica de la neumonía, momento en el que las lesiones agudas deberían estar resueltas y pueden ya considerarse crónicas<sup>64</sup>.

Otras pruebas complementarias que se podrían realizar en función de la sintomatología presente son: un electrocardiograma, ecocardiograma transtorácico, PFR, prueba de esfuerzo, Holter electrocardiográfico, monitorización ambulatoria de la presión arterial o automonitorización de la presión arterial, test de basculación (*tilt-test*) en pacientes con sintomatología de disautonomía, y cualquier otra prueba que se considere necesaria tras una correcta anamnesis y exploración física<sup>12</sup>.

Las guías recomiendan realizar una primera consulta inicial a aquellos pacientes que presenten síntomas persistentes tras 4 semanas del COVID-19 agudo. Esta valoración puede ser presencial o telemática en función de los datos de alarma, la necesidad de exploración física, los antecedentes del paciente, la gravedad e impacto de la sintomatología en la calidad de vida o las dificultades para la comunicación. En pacientes hospitalizados, las estrategias de seguimiento se encuentran más protocolizadas, recomendándose una primera valoración telefónica a las 4 semanas tras el alta hospitalaria, seguida de una visita presencial a las 12 semanas. Si en este momento el paciente se encuentra asintomático será dado de alta; en el caso contrario, se planificará un seguimiento<sup>65</sup>.

Se ha propuesto que el uso de cuestionarios o escalas de medición de salud en estos pacientes puede ser de una gran utilidad, ya que nos permiten realizar una comparación con el estado de salud previo, un seguimiento de la evolución sintomática, determinar el pronóstico de la enfermedad, así como unificar criterios entre los profesionales sanitarios<sup>66</sup>. Actualmente se usan diferentes escalas que nos



**Tabla 2** Escalas clínicas que han demostrado mayor utilidad para la valoración del COVID-19 persistente en función de la sintomatología

Calidad de vida	Escala SF-36
Disnea	Escala modificada <i>Medical Research Council</i> (mMRC)
Dolor	Escala española de gradación del dolor crónico
Fatiga	Escala modificada del impacto de la fatiga
Ejercicio físico	Escala global de actividad física
Trastornos emocionales	Escala de ansiedad-depresión hospitalaria
Trastornos del sueño	Pittsburgh Sleep Quality Index
Alteraciones cognitivas	Modificación del cuestionario de fallos de memoria en la vida cotidiana

permiten evaluar los síntomas más frecuentes (tabla 2), pero es necesario el desarrollo de una escala de medición específica que refleje de una forma global la afectación de estos pacientes<sup>12</sup>.

En general, existe una tendencia a la mejoría espontánea de los síntomas persistentes pos-COVID-19, aunque es difícil establecer el porcentaje de pacientes que mejoran y el tiempo necesario para conseguirlo según la heterogeneidad de los estudios publicados hasta la fecha. Algunos estudios prospectivos indican que la vacunación contra la COVID-19 en pacientes con CP/LC podría producir una mejora significativa en los síntomas persistentes, aunque son necesarios más datos para poder confirmar esta teoría<sup>67</sup>.

Aunque existen varios ensayos clínicos en marcha nacionales e internacionales, actualmente no se dispone de ningún tratamiento específico para la CP/LC. A la espera de resultados que nos orienten hacia tratamientos más específicos y eficaces, en la mayoría de los casos se usan tratamientos sintomáticos, tanto farmacológicos (analgésicos, antiinflamatorios, broncodilatadores, antitusígenos, antieméticos, antidepresivos, ansiolíticos, etc.) como no farmacológicos (suplementos nutricionales, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina D, omega-3). En estos pacientes es importante el apoyo psicológico y emocional, y se ha de considerar la necesidad de servicios multidisciplinares de rehabilitación (terapia ocupacional, fisioterapia).

## Conclusiones

La sintomatología persistente y los eventos adversos son frecuentes tras la infección por SARS-CoV-2, especialmente, pero no de manera exclusiva, después de la hospitalización por COVID-19 grave. Dado el incremento de casos y su potencial impacto en los sistemas sanitarios, se necesita desarrollar planes de salud específicos y programas de seguimiento clínico, con un enfoque individualizado y de carácter multidisciplinar, para garantizar una adecuada atención a este colectivo, si bien conseguir la atención de calidad que merecen estos pacientes puede resultar un reto debido a la sobredemanda del sistema nacional de salud en el momento actual. Asimismo, para mejorar la práctica clínica en este campo, resulta crucial fomentar las estrategias de investigación que permitan mejorar nuestro conocimiento sobre los aspectos fisiopatológicos del síndrome, armonizar los criterios diagnósticos y desarrollar terapias eficaces.

## Financiación

Este trabajo ha recibido el apoyo del Centro de Investigación Biomédica en Red (CIBEROBn, CB06/03/0018) del ISCIII-Madrid (España), cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional-FEDER.

## Conflictos de interés

María Rosa Bernal-López recibe apoyo del programa «Nicolás Monardes» (C1-0005-2020), de la Junta de Andalucía, y del programa «Miguel Servet Tipo II» (CPII/00014), del ISCIII-Madrid (España), y Almudena López-Sampalo, del «Río Hortega» (CM21/00110), estos dos últimos programas cofinanciados por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional-FEDER.

## Bibliografía

- Mahase E. Covid-19: What do we know about ‘‘long covid’’? *BMJ*. 2020;370:m2815.
- Huang C, Huang L, Wang Y. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397:220–32.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* [Internet]. 2020;109:102433.
- Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al., en nombre del Grupo SEMI-COVID-19 Network. [Clinical characteristics of patients hospitalized with COVID-19 in Spain: Results from the SEMI-COVID-19 Registry]. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020;220:480–94.
- Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, van Laethem Y, Caba-raux P, Mat Q, et al. COVID-19 Task Force of YO-IFOS. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med*. 2020;288:335–44.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo P, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:16144, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>.
- Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 neurological syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neur Sci*. 2020;419:117179.
- Rando HM, Bennett TD, Byard JB, Bramante C, Callahan T, Chute GC, et al. Challenges in defining Long COVID: Striking differences across literatura. *Electronic health records*,

- and patient-reported information [preprint]. MedRxiv. 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.03.20.21253896>.
9. Callard F, Perego E. How and why patients made long COVID. *Soc Sci Med.* 2021;268:113426.
  10. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak [Internet]. 2021 [consultado 10 Ene 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid19-disease-outbreak>
  11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2021. March 23 [consultado 10 Ene 2021]. Disponible en: [Overview | COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 | Guidance | NICE](https://www.nice.org.uk/guidance/ng195).
  12. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Guía clínica para el paciente Long COVID/COVID. 2021 [consultado 23 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/363-guia-clinica-para-la-atencion-al-paciente-long-covid-covid-persistente>
  13. Lledó G, Sellares J, Brotons C, Sans M, Díez J, Blanco J, et al. Post-Acute COVID Syndrome (PACS): Definition impact and management. A report of the Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19. 2021. ISGlobal, CoMB [consultado 23 Dic 2021]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2445/178471>
  14. White PD, Thomas JM, Kangro HO. Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet.* 2001;358:1946–54.
  15. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: Implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395(10224):565–74.
  16. Hu B, Guo H, Zhou P, Shi Z-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19:141–54.
  17. Soriano JB, Ancochea J. On the new post Covid condition. *Arch Bronconeumol (Engl Ed).* 2021;57:735–6.
  18. McElvaney OJ, Mc Evoy NL, McElvaney OF, Carrol TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202:812–21.
  19. Ferrandi PJ, Always SE, Mohamed JS. The interaction between SARS-CoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J Appl Physiol.* 2020;129:864–7.
  20. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, Mueschke S, Shlomo F, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021;591:639–44.
  21. Wang EY, Tianyang M, Klein J, Dai Y, Huck D, Liu JF, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021;595:283–8.
  22. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135:2033–40.
  23. Goldstein DS. The expanded autonomic system, dyshomeostasis and COVID-19. *Clin Auton Res.* 2020;30:299–315.
  24. Wu F, Wang A, Liu M, Wang Q, Chen J, Xia S, et al. Neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 in a COVID-19 recovered patient cohort and their implications. 2020 [consultado 23 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.30.20047365v2>
  25. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021;70:698–706.
  26. World Health Organization. Expanding our understanding of post COVID-19 condition. Report of a WHO webinar, 9 February. 2021 [23 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025035>
  27. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of Long-COVID. *Nat Med.* 2021;27:626–31, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
  28. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021;174:576–8.
  29. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli. Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603–5.
  30. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beauflis E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:258–63.
  31. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Xiaoying G, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2021;397:220–32.
  32. Romero-Duarte A, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R, et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: The ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Medicine.* 2021;19:129.
  33. Rodríguez-Ledo P, Armenteros del Olmo L, Guerrero-Caballero S, Bilbao-Fernández S, en representación de Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y colectivo Long COVID ATS. La persistencia de síntomas de la COVID-19 y su diagnóstico en la primera ola de la pandemia en España. *Med Gen Fam.* 2021;10:53–9.
  34. Rubio-Rivas M, Corbella X, Mora-Luján JM, Loureiro-Amigo J, López Sampalo A, Yera Bergua C, et al. Predicting clinical outcome with phenotypic clusters in COVID-19 pneumonia: An analysis of 12,066 hospitalized patients from the Spanish Registry SEMI-COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9:3488.
  35. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome non-hospitalised patients with COVID-19: A longitudinal prospective cohort study. *Lancet Regional Heart.* 2021;6:100122.
  36. Peghin M, Palese A, Venturini M, de Martino M, Gerussi V, Graziano E, et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1507–13.
  37. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020;6:00542–2020.
  38. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmed L. Managing the long-term effects of Covid-19: Summary of NICE SIGN and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2020;372:m136.
  39. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Hear Rhythm.* 2021;18:508–9.
  40. 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.
  41. Chen J, Wang X, Zhang S, Lin B, Wu X, Wang Y, et al. Characteristics of acute pulmonary embolism in patients with COVID-19 associated pneumonia from the city of Wuhan. *Clin Appl Throm Hemost.* 2020;26:1076029620936772, <http://dx.doi.org/10.1177/1076029620936772>.
  42. Fernandez-Capitán C, Barba R, Díaz-Pedroche MC, Sigüenza P, Demelo-Rodríguez P, Siniscalchi C, et al. Presenting characteristics, treatment patterns, and outcomes among patients with venous thromboembolism during hospitalization for COVID-19. *Semin Thromb Hemost.* 2021;47:351–61.
  43. Wei J, Hong J, Pinggui L, Bing F, Yingying Q, Pinggui L, et al. Analysis of thin-section CT in patients with coronavirus disease (COVID-19) after hospital discharge. *J Xray Sci Technol [Internet].* 2020;28:383–9.

44. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the development of pulmonary fibrosis using serial thin-section CT and clinical features in patients discharged after treatment for COVID-19 pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21:746–55.
45. Molina-Molina M. Sequels and consequences of COVID-19. *Medicina Respiratoria.* 2020;13:71–7 [consultado 23 Dic 2021]. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R13/R132-8.pdf>
46. Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol.* 2020;24:1–9.
47. Korolnik IJ, Tyler KL. COVID-19: A global threat to the nervous system. *Ann Neurol.* 2020;88:1–11.
48. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res Ther.* 2020;12:69.
49. Thie E, Arca KN, Starling AJ. Treatment-refractory headache in the setting of COVID-19 pneumonia: Migraine or meningoencephalitis? Case report. *SN Compr Clin Med.* 2020;2:1200–3.
50. Puntmann VO, Carerj L, 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 Cardiology.* 2020;5:1265–73.
51. Arnold DT, Hamilton F, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: Results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021;76:399–401.
52. Tan CW, Ho LP, Kalimuddin S, Cherng BPZ, Teh YE, Thien SY, et al. Cohort study to evaluate the effect of vitamin D, magnesium, and vitamin B12 in combination on progression to severe outcomes in older patients with coronavirus (COVID-19). *Nutrition.* 2020;79-80:111017.
53. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus DKA, and COVID-19: Causality or coincidence? A report of three cases. *J Med Virol.* 2021;93:1150–3.
54. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Med [Internet].* 2021;23:870–4.
55. Tee L, Hajanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 2021;62:265.
56. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2020;43:1527–8.
57. 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. *Hormones [Athens].* 2020;20:219–21.
58. 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.
59. Postolache TT, Benros ME, Brenner LA. Targetable biological mechanisms implicated in emergent psychiatric conditions associated with SARS-CoV-2 infection. *JAMA Psychiatry.* 2021;78:353–4, <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2795>.
60. Barquilla A, Gamir Ruiz FJ, García Matarín L. Protocolo de actuación en pacientes con COVID-19 asistidos en atención primaria. Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). 2020 [consultado 23 Dic 2021]. Disponible en: [https://www.semergen.es/files/docs/COVID-19/Documents/monografia\\_COVID-19\\_v3\\_13-10-20.pdf](https://www.semergen.es/files/docs/COVID-19/Documents/monografia_COVID-19_v3_13-10-20.pdf)
61. Barquilla García A, del Corral E, Diaz Pedroche C, Lumberras Bermejo C, Martín Sanchez V, Morán Bayón A, et al. Protocolo para la continuidad asistencial del paciente con diagnóstico de COVID-19 Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). 2020 [consultado 23 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/776.pdf>
62. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. Brithish Thoracic Society; 2020 [consultado 23 Dic 2021]. Disponible en: <https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covid-pneumonia/>
63. George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax.* 2020;75:1009–16.
64. Ragh G, Wilson KC. COVID-19 Interstitial pneumonia monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir Med.* 2020;8:839–42.
65. Alarcón-Rodríguez J, Fernández-Velilla M, Ureña-Vacas A, Martín-Pinacho JJ, Rigual-Bobillo JA, Jaurequizar-Oriol A, et al. Radiological management and follow-up of post-COVID-19 patients. *Radiologia [Engl Ed].* 2021;63:258–69.
66. Sanz Almazán M, Benedito Pérez de Inestrosa T, Blasco Redondo R, Martínez del Valle M, Recio García S, Arnanz González I, en representación de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y colectivo Long COVID ACTS. Experiencia del paciente afectado por COVID-19 persistente acerca de la utilidad y características de las escalas de valoración clínica de los síntomas derivados de su enfermedad. *Med Gen Fam.* 2021;10:69–78.
67. Arnold DT, Milne A, Samms A, Staddon L, Maskell NA, Hamilton FW. Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study. [consultado 23 Dic 2023]. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.11.21253225v3>