



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.

COVID persistente. Elementos básicos para el médico de atención primaria

Esperanza Martín Correa^{a,*} y Gemma Torrell Vallespín^b

^aCAP Passeig de Maragall. Barcelona. Institut Català de la Salut. España.

^bCAP Les Indianes. Montcada i Reixac. Institut Català de la Salut. España.

*Correo electrónico: emartin.bcn.ics@gencat.cat

Puntos para una lectura rápida

- La COVID persistente es una presentación clínica prevalente entre las personas contagiadas por SARS-CoV-2 que provoca multitud de síntomas que pueden afectar a prácticamente todos los sistemas del cuerpo y que impactan en la funcionalidad de las personas afectadas.
- La dificultad inicial en su reconocimiento y diagnóstico han provocado un infradiagnóstico y un déficit en la atención sanitaria a las personas afectadas.
- Hasta el momento no se han aclarado cuáles son las causas que producen la persistencia de síntomas invalidantes en personas infectadas por SARS-CoV-2 transcurridos 3 meses de la infección aguda.
- No existe ningún tratamiento que haya demostrado ser efectivo en la curación de la COVID persistente.
- El abordaje de las personas afectadas por COVID persistente debe recaer en la atención primaria priorizando la atención integral, el acompañamiento y la investigación.

Palabras clave: Síndrome postagudo COVID-19 • Morbilidad • COVID prolongado • Largo recorrido.

Introducción

La aparición del virus SARS-CoV-2 en 2020 se orientó inicialmente como una infección potencialmente grave capaz de causar una afección respiratoria complicada en las personas afectadas que, en algunos casos, podría provocar su muerte por síndrome de distrés respiratorio agudo¹.

La evolución de la pandemia ha permitido objetivar, en la mayoría de las personas afectadas, cuadros clínicos leves, moderados (o incluso asintomáticos) que no han requerido ingreso hospitalario².

Desde el inicio, un número aún no identificado de personas con afectación leve o moderada inicial han relatado en todo el mundo la persistencia de síntomas más allá del tiempo esperable de resolución de la enfermedad³.

La dificultad para definir esta afectación, las limitaciones para poder realizar su registro en los sistemas informáticos alrededor del mundo por falta de una etiqueta diagnóstica validada y la ausencia de reconocimiento de la entidad por parte de los profesionales sanitarios al inicio de la pandemia,

han provocado una infraestimación de su frecuencia causando la desatención sanitaria en estas personas.

Los estudios de prevalencia actuales⁴ apuntan a que entre el 10-15% de las personas afectadas por SARS-CoV-2⁵ podrían desarrollar COVID persistente. La mayoría de estas personas no han sido hospitalizadas por lo que su atención ha recaído principalmente en atención primaria (AP).

Las personas afectadas por COVID persistente presentan una sintomatología que impacta en su calidad de vida⁶⁻⁷ y las incapacita en relación a la vida que tenían previa al contagio. En la actualidad la recuperación funcional de estas personas supone un reto para los sistemas de salud en todo el mundo.

Definición

La definición de esta afectación ha provocado un intenso debate entre sociedades científicas y personas afectadas desde el inicio de la pandemia. El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE⁸) definió en diciembre del 2020 el

“*síndrome pos-COVID-19*” como el conjunto de síntomas que se desarrollan durante o después de la infección por SARS-CoV-2, que persisten más de 12 semanas y que no pueden explicarse suficientemente por diagnósticos alternativos.

La reivindicación de los colectivos de personas afectadas⁹ organizados alrededor del mundo durante meses ha permitido alcanzar una definición de consenso que fue registrada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en octubre del 2021¹⁰. El acuerdo entre investigadores, representantes de las diferentes regiones de la OMS y pacientes definió la “*condición posterior a COVID-19*” que fue publicada posteriormente en algunas revistas científicas¹¹.

En el presente artículo utilizaremos el término *COVID persistente* para referirnos a esta condición clínica.

Se define como COVID persistente la afectación que presentan personas con antecedente de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2 transcurridos 3 meses desde el contagio y que conlleva la persistencia de síntomas que duren al menos 2 meses y que no pueden explicarse por ningún diagnóstico alternativo.

Los síntomas más comunes incluyen fatiga, dificultad respiratoria y disfunción cognitiva y causan un impacto funcional en las personas afectadas. Estos síntomas pueden ser de nueva aparición tras la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o persistir desde la enfermedad inicial y a menudo pueden ser fluctuantes.

Los estudios de prevalencia que se han realizado hasta el momento son heterogéneos y difícilmente comparables y muchos de ellos se basan en encuestas autoinformadas¹² por personas afectadas pero apuntan a una prevalencia entre el 10-15% de COVID persistente entre las personas contagiadas por SARS-CoV-2.

¿Por qué se produce la COVID persistente?

Hasta el momento, no se conoce cuál es el mecanismo fisiopatológico capaz de causar COVID persistente en personas con antecedente de contagio por SARS-CoV-2.

Cobran fuerza algunas hipótesis como la persistencia de un reservorio viral en las personas afectadas habiéndose detectado restos virales en tejido hepático, digestivo o cerebral¹³⁻¹⁶. También se baraja la autoinmunidad¹⁷⁻¹⁸ como causa de persistencia de síntomas tras la detección de autoanticuerpos asociados a tejidos detectada en personas afectadas. Se han objetivado en muchas personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 anticuerpos específicos para ACE2 que podrían ser los causantes de provocar un estado proinflamatorio constante (una hiperinflamación crónica) que desencadena los síntomas compatibles con COVID persistente¹⁸.

Otras teorías sugieren que la disfunción del tronco encefálico¹⁹ podría estar en el origen de la persistencia de los síntomas dado el tropismo ya acreditado de SARS-CoV-2 por el tronco encefálico (debido a la relativamente alta expresión de receptores ACE2 en esta localización). Además, esta teoría defiende que la sintomatología presente en la COVID persistente incluye muchas de las funciones que controla el tronco encefálico (procesos respiratorios, cardiovasculares, gastrointestinales y neurológicos) y que dicha disfunción ya ha sido implicada en otros trastornos que presentan una sintomatología similar como son el dolor crónico, la migraña, la encefalitis miálgica o el síndrome de fatiga crónica.

Finalmente, se baraja que pudieran ser fenómenos de inmunotrombosis microvascular pulmonar y lesión endotelial grave²⁰⁻²¹ los causantes de la persistencia de síntomas.

¿Cómo se diagnostica?

El diagnóstico de COVID persistente debe hacerse mediante la exploración y observación de las personas afectadas atendiendo a la evolución y la sintomatología clínica que refieren. No existen pruebas complementarias validadas²² en la actualidad que certifiquen el diagnóstico.

Sin embargo ya ha sido caracterizado²³ el perfil sintomático de las personas afectadas incluyendo hasta 200 síntomas diferentes que afectan a casi todos los sistemas del organismo²⁴ y que se presentan de forma heterogénea y a menudo fluctuante²⁵. Entre ellos algunos de los más frecuentes son la fatiga, la cefalea²⁶, el trastorno cognitivo y la disnea.

Debe interrogarse a las personas afectadas sobre la fatiga²⁷ que acostumbra a ser incapacitante y que empeora ante mínimos aumentos de la actividad física como puede ser salir a pasear o ducharse.

La alteración neurocognitiva²⁸⁻³⁰ se manifiesta como pérdidas de memoria, cefalea, trastornos de atención o “niebla mental”³¹⁻³³ incapacitando a las personas afectadas para realizar las actividades de planificación que realizaban previas al contagio o incluso causando episodios de desorientación espacial.

También existen síntomas más desconcertantes y difíciles de identificar en consulta que parecen tener relación con una alteración disautonómica³⁴ y que causan gran malestar³⁵ en las personas afectadas como son la taquicardia sinusal inapropiada, el síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS), la sudoración, la polaquiuria o los acúfenos entre otros.

A menudo las personas afectadas refieren una fluctuación³⁶ en la intensidad de los síntomas presentando períodos con mayor invalidez y otros en que la sintomatología es más llevadera y permite cierta adaptación de la actividad funcional habitual. Por ello algunos autores han recomendado a las personas afectadas por COVID persistente realizar un regis-

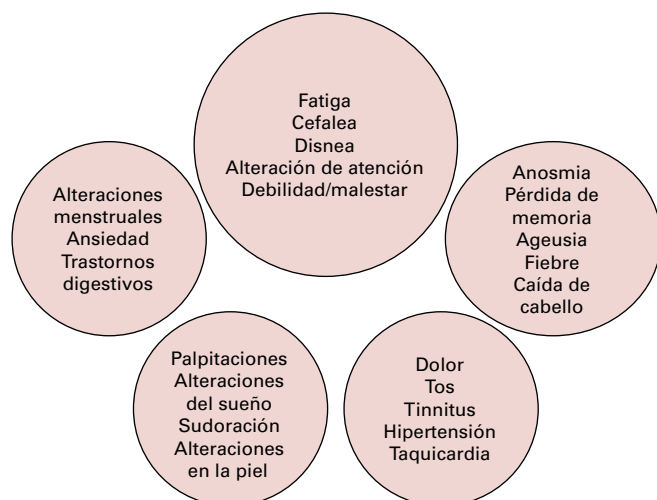


Figura 1. Síntomas más frecuentes en COVID persistente.

tro de síntomas³⁷⁻³⁸ con el fin de intentar establecer una causalidad que permita prever la aparición del empeoramiento de dichos síntomas (en algunos estudios³⁹ se sugiere que la actividad física, los trastornos del sueño o el estrés podrían actuar como desencadenantes de dicho empeoramiento).

En la figura 1 se esquematizan algunos de los síntomas descritos con mayor frecuencia en COVID persistente.

Abordaje y seguimiento en la consulta de AP

Las guías de atención⁴⁰⁻⁴³ a personas afectadas por COVID persistente publicadas alrededor del mundo coinciden en plantear un abordaje integral desde AP⁴⁴ incidiendo en la persistencia de síntomas invalidantes y el impacto que provocan en la calidad de vida de las personas afectadas. El curso fluctuante⁴⁵ de la enfermedad en algunos casos dificultará la objetivación de la clínica debiendo establecer estrategias que permitan a las personas afectadas acceder⁴⁶ a la atención sanitaria en los momentos en los que la sintomatología sea más aguda o invalidante. Esta tarea deberá ser compartida y coordinada entre los profesionales de enfermería y de medicina referentes del paciente teniendo en cuenta los cambios en la organización de la atención que se ha producido en AP como consecuencia de la pandemia⁴⁷.

En un estudio cualitativo con profesionales sanitarios afectadas por COVID persistente en Reino Unido⁴⁸, las autoras sugerían que los principios de calidad para un servicio dedicado a esta entidad debían incluir garantizar el acceso, reducir la carga de enfermedad, asumir la responsabilidad clínica y asegurar una continuidad de la atención así como proveer de rehabilitación multidisciplinaria, promover la investigación y el manejo basados en la evidencia y un desarrollo continuo de la base de los conocimientos y de los servicios clínicos.

En otro estudio⁴⁹, realizado íntegramente en médicos/as afectados/as, indicaban que la angustia detectada en las narrativas estaba relacionada con el hecho de haberse sentido abandonado por sus propios médicos, percibiendo que no eran creídos y teniendo que consultar frecuentemente, o insistir en la gravedad de sus síntomas para ser derivados a otros niveles asistenciales.

La atención a las personas afectadas por COVID persistente en las consultas de AP seguirá la sistemática habitual que se refleja a continuación.

Anamnesis

La historia clínica orientada a la detección puede incluir una anamnesis dirigida⁵⁰ que permita localizar la persistencia de síntomas invalidantes en personas con antecedentes de contagio. No se ha determinado hasta el momento cuál es la susceptibilidad individual⁵¹ que condiciona una evolución en forma de persistencia de síntomas tras el contagio por SARS-CoV-2 y, dado que muchos de los síntomas son desconcertantes⁵², una anamnesis semiestructurada puede ayudar a detectar la presencia de COVID persistente en personas que consultan en AP por otros motivos de salud.

Será fundamental obtener información en relación al tiempo de evolución poscontagio, la presencia de síntomas diversos no atribuibles a otras causas y la incapacidad funcional que dichos síntomas provocan en la persona afectada. En la tabla 1 se recoge una propuesta de anamnesis inicial semiestructurada.

Exploración física

Tras la anamnesis se realizará una exploración física atendiendo a los principales síntomas referidos por la persona afectada.

Se registrarán las constantes (tensión arterial, saturación de oxígeno, frecuencia cardiaca y peso).

La exploración⁵³ por aparatos debe hacerse de la misma forma que en otras situaciones clínicas que se producen habitualmente en la consulta de AP y que generan gran incertidumbre.

El objetivo de la exploración será descartar daño orgánico⁵⁴⁻⁵⁵, objetivar la variación en la sintomatología y validar la narrativa⁵⁶ de la persona afectada.

No existen instrumentos específicos validados en la exploración física para COVID persistente pero sí herramientas utilizadas en otras enfermedades que pueden ser útiles⁵⁷ para objetivar algunos de los síntomas y que pueden ayudar a valorar la progresión de los mismos en el tiempo.

Entre ellas, algunas de las que se han propuesto son: escalas para evaluar la disnea (escala modificada de Borg⁵⁸), el dolor⁵⁹ (escala analógica visual⁶⁰), y la fatiga y el descondicionamiento físico⁶¹⁻⁶² (prueba de caminata de 6 min⁶³ o el test 1 min sit-to-stand⁶⁴⁻⁶⁵). También algunos estudios proponen valorar en consulta el grado de malestar emocional e impacto en

TABLA 1. Anamnesis inicial semiestructurada

¿Cuándo le diagnosticaron COVID?		
¿Tuvo una evolución leve, moderada o grave durante la fase aguda?		
¿Cuánto han durado los síntomas desde que superó la fase aguda?		
¿Tiene otras enfermedades o antecedentes de salud importantes?		
¿Ha recuperado el estado de salud previo al contagio?		
¿Ha podido recuperar la actividad deportiva tal y como la realizaba antes del contagio?		
¿Ha podido recuperar la actividad intelectual tal y como la tenía antes del contagio?		
¿Ha presentado (o presenta) algunos de estos	sí	no
Malestar y fatiga		
Fiebre, febrícula o sensación distérmica		
Dolor en las articulaciones		
Disnea		
Tos		
Afonía/disfonía		
Dolor en el pecho		
Cefalea		
Mialgias		
Anosmia		
Parageusia		
Alteraciones cognitivas (pérdida de memoria, desorientación, pérdida de concentración, niebla mental)		
Diarrea		
Dolor abdominal		
Alteraciones del sueño		
Alteraciones menstruales		
Los síntomas, ¿son constantes o varían en el tiempo?		

la calidad de vida dada la afectación que se produce a medida que la persistencia de síntomas se alarga en el tiempo⁶⁶.

Actualmente están en marcha algunas iniciativas⁶⁷ que persiguen obtener instrumentos que permitan objetivar los síntomas y discapacidades que refieren las personas afectadas y cómo impactan en su calidad de vida⁶⁸.

Tras la anamnesis y la exploración física, en determinados casos habrá que valorar la necesidad de ampliar el estudio con pruebas complementarias.

Exploraciones complementarias

Ante la sospecha de afectación orgánica⁶⁹ o la intensidad o persistencia de algunos síntomas, deberá plantearse el estudio complementario con pruebas específicas adecuadas en función de la clínica predominante.

En la figura 2 se esquematiza la propuesta de abordaje a COVID persistente en la consulta de AP.

La atención en las consultas de AP debe ser sistemática y continuada en el tiempo. La observación de los síntomas que refieren las personas afectadas, así como la intermitencia de estos debe objetivarse periódicamente con el fin de realizar el acompañamiento adecuado y poder valorar el abordaje sintomático o rehabilitador⁷⁰ necesario en cada momento.

Registro e incapacidad temporal

La infradetección⁷¹ de personas afectadas desde el inicio de la pandemia ha supuesto la invisibilización inicial del problema, así como su desatención.

El diagnóstico de COVID persistente se ha venido registrando en los sistemas informáticos correspondientes con el código determinado por cada comunidad autónoma⁷².

Acaba de publicarse la actualización del manual de codificación de diagnósticos CIE-10 en donde se indica el código *U09.9 Afección pos-COVID-19, no especificada*⁷³ para identificar a las personas afectadas por COVID persistente.

Tras la codificación, en el caso de que la persona afectada se encuentre en situación laboral activa, deberá concluirse la visita valorando su capacidad funcional para desarrollar dicha actividad laboral habitual⁷⁴.

La mayoría de las personas con COVID persistente presentan una recuperación lenta e incierta sin que se haya aclarado todavía cuánto durará su tiempo de recuperación⁷⁵. Las personas afectadas pueden presentar una discapacidad considerable que puede impactar en sus actividades de ocio y sociales pero también en su capacidad de autocuidado, en la realización de tareas domésticas y en su reincorporación laboral en las mismas condiciones en que lo hacían previo al contagio.

Sería importante tener en cuenta esa discapacidad dado que condiciona la morbilidad asociada a la COVID. Algunos estudios⁷⁶ ya han determinado su impacto en las medidas de carga de enfermedad global (como los años de vida ajustados por discapacidad (DALY))⁷⁷.

Al plantearse la reincorporación laboral⁷⁸, será necesario determinar si debe hacerse una adaptación laboral (tal y como reconoce el gobierno a través de los procedimientos de actuación elaborados para los servicios de prevención de riesgos laborales)⁷⁹ en todos aquellos casos en que los síntomas no se hayan resuelto y condicionen una limitación para desarrollar la actividad laboral en las mismas condiciones que antes del contagio.

Actualmente, la incapacidad por COVID19 en nuestro país es una enfermedad común que económicamente se asimila a una incapacidad temporal (IT) por accidente de trabajo⁸⁰. Sin embargo, el diagnóstico de COVID persistente no se asimila a accidente de trabajo ni a efectos económicos ni sanitarios por lo que, en caso de que la IT se alargue tras el diagnóstico de COVID-19 deberá realizarse el cambio diag-

COVID persistente Abordaje en consulta de atención primaria		
Consulta periódica		Sospecha de daño orgánico
Anamnesis	Exploración física	
Existencia de comorbilidades Inicio de contagio y afectación en la fase aguda Anamnesis por sistemas: <ul style="list-style-type: none"> • respiratorio • digestivo • cardiovascular • cognitivo • neurológico • disautonómico • otros Evaluación del dolor Valorar registro diario de síntomas	Constantes: saturación oxígeno, tensión arterial, frecuencia cardíaca, peso Exploración por sistemas según sintomatología predominante Valorar fatiga y desacondicionamiento físico (sit to stand), dolor, disnea Explorar malestar emocional e incapacidad Valorar impacto en calidad de vida y funcionalidad	<ul style="list-style-type: none"> • Analítica: bioquímica básica, añadir marcadores en función del sintoma predominante (función tiroidea, dímero D, ferritina, perfil hepático, coprocultivo, ...) • Radiografía de tórax, espirometría • Electrocardiograma • TAC craneal • Otras
		Abordaje terapéutico
		Rehabilitación respiratoria, funcional, cognitiva Tratamiento farmacológico sintomático
Derivación a nivel hospitalario especializado cuando existan criterios		

Figura 2. Abordaje en consulta de atención primaria.

nóstico en la incapacidad pasadas las 12 semanas del diagnóstico.

¿Cuáles son las opciones terapéuticas?

No existe actualmente ningún tratamiento que haya demostrado ser efectivo para la curación de la COVID persistente. La estrategia de tratamiento actual⁸¹ contempla el control de los síntomas y la rehabilitación funcional de las personas afectadas. Para ello es imprescindible mantener un enfoque multidisciplinar⁸² que incluya la evaluación inicial de las personas afectadas, el tratamiento sintomático, la rehabilitación (fisioterapéutica o a través de terapia ocupacional) y, en algunos de los casos, el apoyo psicológico al malestar emocional derivado.

Sin embargo, la falta de investigación impide recomendaciones concretas en relación a cuál sería el programa rehabilitador adecuado en este tipo de pacientes^{83,84}. Se ha observado que la recomendación generalizada de actividad física rehabilitadora podría ser contraproducente⁸⁵ por lo que deberá individualizarse cada recomendación y contar con el apoyo de los servicios de rehabilitación de la zona.

La incertidumbre que envuelve a esta entidad y la incapacidad que provoca ha llevado a las personas afectadas a ensayar tratamientos y remedios de forma empírica⁸⁶⁻⁸⁷ sin que ninguno de ellos haya demostrado en la actualidad conseguir ni el control ni la curación del problema.

Han surgido iniciativas multidisciplinarias⁸⁸ alrededor del mundo proponiendo modelos de atención para personas afectadas por COVID persistente. Una vez más, parece demostrado que el seguimiento y la coordinación deben hacer-

se desde AP⁸⁹ contando con el acceso a los servicios de rehabilitación de la zona y los servicios de atención hospitalaria especializada para aquellos casos en los que sea necesaria la derivación.

¿Cuáles son los criterios de derivación a atención hospitalaria?

Tras la valoración y exploración de la persona afectada y la realización de aquellas pruebas que consideremos indicadas para valorar el síntoma que mayor malestar ocasione, podemos consultar con atención especializada hospitalaria en el caso de sospecha de daño orgánico o existencia de enfermedad concomitante y también en aquellos casos en que la sintomatología persista en el tiempo e incapacite de forma importante.

En la tabla 2, adaptada de la *Guía clínica per a l'atenció de les persones amb símptomes persistents de COVID-19*, proponemos algunas circunstancias que podrían motivar la derivación al nivel de atención secundaria hospitalario.

Líneas futuras

La mayoría de los recursos económicos y de investigación se han dedicado al impacto agudo⁹⁰ que causa el SARS-CoV-2. En relación al COVID persistente, la base de evidencia es todavía muy limitada y fragmentada y quedan muchas incógnitas por resolver. Sin embargo, la enorme prevalencia⁹¹ acreditada ya de la afectación persistente, obliga a plantearse la necesidad de implementar estudios multidisciplinarios⁹²⁻⁹³

TABLA 2. Derivación a segundo nivel asistencial		
Síntomas		Criterios de derivación
Fatiga	Rehabilitación	Duración mayor de 6 meses, de común acuerdo con la persona afectada
Dolor torácico	Cardiología	<ul style="list-style-type: none"> • Antecedente de cardiopatía isquémica previa con posible descompensación • Pacientes con clínica persistente que han presentado una patología estructural potencialmente grave durante la fase aguda (miocarditis, pericarditis, embolismo pulmonar, etc.) • Pacientes con hallazgos anómalos en la exploración física o en las pruebas complementarias que requieran de otras pruebas diagnósticas o valoraciones (ecocardiografía, RNM, Holter, etc.) • Falta de diagnóstico en la evaluación inicial que reporta un alto grado de ansiedad a la persona afectada
Tos	Otorrinolaringología	Si la clínica del paciente es grave (tos invalidante, asociación de disnea mMRC 3-4) o los valores espirométricos muestran FEV<70
Palpitaciones	Cardiología	Hallazgos patológicos en la exploración física o determinadas anomalías en el ECG o se requieran exploraciones complementarias no accesibles a AP
Dolor o distensión abdominal	Digestología	<ul style="list-style-type: none"> • Diarrea inflamatoria de más de 2 semanas o con franco aumento de los reactantes de fase aguda. Diarrea con rectorragia • Diarrea abundante con incontinencia fecal y clínica nocturna • Dolor abdominal nocturno (o que despierta a la persona durante las horas de sueño) o con signos de suboclusión
Diarreas		
Disnea o malestar respiratorio	Neumología	Si disnea moderada o grave (mMRC 3-4) o alteración en pruebas de imagen (TCAR o Rx)
Dolor articular	Reumatología	<ul style="list-style-type: none"> • Sinovitis o alta sospecha clínica, en pacientes con dolor de ritmo inflamatorio con elevación de reactantes de fase aguda, o bien con test de autoinmunidad positivo • Diversos síntomas o alteraciones analíticas sugestivas de enfermedad del tejido conectivo
Cefalea	Neurología	<ul style="list-style-type: none"> • Cefalea moderada-grave (EVA > 6/10) de más de 8 semanas de evolución desde el inicio de los síntomas de la infección por COVID-19, sin causas secundarias ni signos de alarma • Cefalea de más de 12 semanas desde el inicio de los síntomas por COVID-19, de intensidad leve-moderada, sin respuesta a amitriptilina 50 mg/d o con intolerancia a esta
Síntomas neurocognitivos	Neurología o Neuropsicología	Si signos de alarma <ul style="list-style-type: none"> • Evolución progresiva • Aparición de nuevos síntomas cognitivoconductuales en la evolución • Focalidad neurológica • Alteración motora, parkinsonismo • Pacientes con persistencia de quejas cognitivas sin criterios diagnósticos de enfermedad psiquiátrica, fatiga persistente o proceso médico que puedan justificar la sintomatología • Pacientes con sospecha de inicio de un proceso de demencia

Adaptada de la Guía clínica per a l'atenció de les persones amb símptomes persistents de COVID-19⁴².

bien diseñados de intervención y control de casos que permitan aportar evidencia sobre las estrategias más efectivas de acompañamiento y abordaje terapéutico (farmacológico, rehabilitador, ...).

Debe aclararse la etiología, la patogénesis y poder establecer la tipificación de las diferentes formas de presentación clínica de COVID persistente⁹⁴.

También es imprescindible investigar el impacto de la vacunación⁹⁵ en las personas afectadas por COVID persistente y determinar si la estrategia de vacunación ha disminuido o no su incidencia así como la relación entre las diferentes variantes de SARS-CoV-2 y la persistencia de síntomas.

En las tablas 3 y 4 se recogen algunas de estas incógnitas y las líneas futuras de investigación.

TABLA 3. Incógnitas actuales acerca del COVID persistente

Incógnitas actuales
Definir los factores de riesgo que condicionan la susceptibilidad (genéticos, ambientales, sociales, presencia de comorbilidades, ...)
Determinar la patogénesis y el mecanismo de respuesta inmunitaria
Definir las diferentes formas de presentación de COVID persistente
Establecer el tiempo de duración de la afectación
Determinar si existen pruebas diagnósticas confirmatorias

TABLA 4. Líneas futuras de investigación en COVID persistente

Líneas futuras
Abordaje multidisciplinar de la atención e investigación a COVID persistente
Diferenciar la investigación entre hospitalizados (y secuelas derivadas) y no hospitalizados
Diseñar estudios de intervención y de casos y controles para comprender la etiología e identificar tratamientos
Investigar el impacto psicosocial de COVID-19 con grupo de control
Investigar tratamientos efectivos para el control de los síntomas y para la curación
Investigar el impacto de la vacunación en las personas con COVID persistente
Organizar la atención y el tratamiento de las personas afectadas con COVID persistente de forma holística

Bibliografía

- Gomes C. Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Braz J Implantol Health Sci.* 2020;2(3).
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J.* 2021;97(1147):312-20.
- Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med.* 2021;268:113426.
- Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021;18(9):e1003773.
- Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *MedRxiv.* 2021.
- Meys R, Delbressine JM, Goertz YM, Vaes AW, Machado FV, Van Herck M, et al. Generic and respiratory-specific quality of life in non-hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(12):3993.
- Vaes AW, Machado FV, Meys R, Delbressine JM, Goertz YM, Van Herck M, et al. Care dependency in non-hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020;9(9):2946.
- Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2021;9(2):129.
- Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med.* 2021;268:113426.
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, Group WC. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2021.
- Ayoubkhani D, Pawelek P, Gaughan C. Technical article: Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK: 26 April 2020 to 1 August 2021. Office for National Statistics. 2021.
- Chertow D, Stein S, Ramelli S, Grazioli A, Chung JY, Singh M, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain. [preprint]. Posted on Research Square December 20, 2021.
- Cheung CC, Goh D, Lim X, Tien TZ, Lim JC, Lee JN, et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut.* 2022;71(1):226-9.
- Martin-Cardona A, Lloreta Trull J, Alberó-González R, Paraira Beser M, Andújar X, Ruiz-Ramírez P, et al. SARS-CoV-2 identified by transmission electron microscopy in lymphoproliferative and ischaemic intestinal lesions of COVID-19 patients with acute abdominal pain: two case reports. *BMC Gastroenterol.* 2021;21(1):1-0.
- 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(4):698-706.
- Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, Kennedy JL, Owens S, Herzog C, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS one.* 2021;16(9):e0257016.
- Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021;595(7866):283-8.
- Yong SJ. Persistent brainstem dysfunction in long-COVID: a hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021;12(4):573-80.
- Fogarty H, Townsend L, Morrin H, Ahmad A, Comerford C, Karampini E, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2546-53.
- Marfella R, Paolisso P, Sardu C, Palomba L, D'Onofrio N, Cesaro A, et al. SARS-CoV-2 colonizes coronary thrombus and impairs heart microcirculation bed in asymptomatic SARS-CoV-2 positive subjects with acute myocardial infarction. *Crit Care.* 2021;25(1):1-2.
- Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ.* 2020;370:m3489. doi: 10.1136/bmj.m3489.
- Lopes-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144.
- Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health.* 2021;6(9):e005427.
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021;38:101019.
- Sampaio Rocha-Filho PA, Albuquerque PM, Carvalho LC, Dandara Pereira Gama M, Magalhães JE. Headache, anosmia, ageusia and other neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional study. *J Headache Pain.* 2022;23(1):1-1.
- Ceban F, Ling S, Lui LM, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101:93-135.
- Orrù G, Bertelloni D, Diolaiuti F, Mucci F, Di Giuseppe M, Biella M, et al. Long-COVID syndrome? A study on the persistence of neurological, psychological and physiological symptoms. *Healthcare* 2021; 9(5): 575. MDPI.
- Iadecola C, Anrather J, Kamel H. Effects of COVID-19 on the nervous system. *Cell.* 2020;183(1):16-27.
- Fernández-Castañeda A, Lu P, Geraghty AC, Song E, Lee MH, Wood J, et al. Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain. *BioRxiv Prepr Serv Biol.* 2022.
- Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors.* 2021;47(2):232-41.
- Maury A, Lyoubi A, Peiffer-Smadja N, De Broucker T, Meppiel E. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians. *Rev. Neurol* 2021; 177(1-2):51-64.
- Zhao S, Shibata K, Hellyer PJ, Trender W, Manohar S, Hampshire A, et al. Rapid vigilance and episodic memory decrements in COVID-19 survivors. *Brain Commun.* 2022;4(1):fcab295.
- Barizien N, Le Guen M, Russel S, Touche P, Huang F, Vallée A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2021;11(1):1-7.
- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med.* 2021;21(1):e63.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021; 27(4):626-31.
- Nehme M, Braillard O, Alcoba G, Aebischer Perone S, Courvoisier D, Chappuis F, et al. COVID-19 symptoms: longitudinal evolution and persistence in outpatient settings. *Ann Intern Med.* 2021;174(5):723-5.
- Torrell Vallespín G, Martín Correa E. De la mano hacia una mejor atención: una experiencia de colaboración entre profesionales y pacientes durante la pandemia de la COVID19. No gracias. Enero 2021 Disponible en: <http://www.nogracias.org/2021/01/04/de-la-mano-hacia-una-mejor-atencion-una-experiencia-de-colaboracion-entre-profesionales-y-pacientes-durante-la-pandemia-de-la-covid19-por-gemma-torrell-y-esperanza-martin/>

39. Ziauddeen N, Gurdasani D, O'Hara ME, Hastie C, Roderick P, Yao G, et al. Characteristics of long COVID: findings from a social media survey. Preprint at medRxiv. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.03.21.21253968> (2021)
40. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *bmj*. 2021;372.
41. Centers for Disease Control and Prevention. evaluating and caring for patients with post-COVID conditions: Interim guidance. 2021.
42. Alobid I, Beltrán Troncoso P, Blanch-Andreu J, Fernández-Solà J, Guarach J, Garolera M, et al. Guia clínica per a l'atenció de les persones amb símptomes persistents de COVID-19. Servei Català de la Salut; 2021.
43. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L, Kostov B, Moragas Moreno A, Mestres J, et al. Long Covid-19: proposed primary care clinical guidelines for diagnosis and disease management. *Int J Environ Res Publ Health*. 2021;18(8):4350.
44. Greenhalgh T, Knight M, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *bmj*. 2020;370.
45. Brown DA, O'Brien KK. Conceptualising long COVID as an episodic health condition. *BMJ Glob Health*. 2021;6(9):e007004.
46. Berger Z, De Jesus VA, Assoumou SA, Greenhalgh T. Long COVID and health inequities: the role of primary care. *Milbank Q*. 2021;99(2):519.
47. Benezam TC, Lapuente JP, Rodríguez RA, Barbera MG, Balbuena JJ, Bratescu AP. Organización de la Atención Primaria en tiempos de pandemia. *Aten Primaria*. 2021;53:102209.
48. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020;20(1):1-3.
49. Taylor AK, Kingstone T, Briggs TA, O'Donnell CA, Atherton H, Blane DN, et al. 'Reluctant pioneer': A qualitative study of doctors' experiences as patients with long COVID. *Health Expect*. 2021;24(3):833-42.
50. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *bmj*. 2021;372.
51. Jones R, Davis A, Stanley B, Julious S, Ryan D, Jackson DJ, et al. Risk predictors and symptom features of long COVID within a broad primary care patient population including both tested and untested patients. *Pragmat Obs Res*. 2021;12:93.
52. Siegelman JN. Reflections of a COVID-19 long hauler. *JAMA*. 2020;324(20):2031-2.
53. Gordón Granados F. ¿Pregunto y exploro, o pido una prueba? *AMF*. 2016;12:73-80.
54. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594(7862):259-64.
55. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, Howe A, Munier C, Patel SK, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol*. 2022;23(2):210-6.
56. McCorkell L, Assaf GS, Davis HE, Wei H, Akrami A. Patient-Led Research Collaborative: embedding patients in the Long COVID narrative. *Pain Rep*. 2021;6(1).
57. Arnanz González I, Martínez del Valle M, Recio García S, Blasco Redondo R, de Inestrosa BP, Almazán S. Las escalas en la COVID-19 persistente. *Med Gen Fam*. 2021;10(2):79-84.
58. Johnson MJ, Close L, Gillon SC, Molassiotis A, Lee PH, Farquhar MC. Use of the modified Borg scale and numerical rating scale to measure chronic breathlessness: a pooled data analysis. *Eur Respir J*. 2016;1;47(6):1861-4.
59. Scherlinger M, Felten R, Gallais F, Nazon C, Chatelus E, Pijenburg L, et al. Refining "Long-COVID" by a prospective multimodal evaluation of patients with long-term symptoms attributed to SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis Ther* 2021;10(3):1747-63.
60. Duncan GH, Bushnell MC, Lavigne GJ. Comparison of verbal and visual analogue scales for measuring the intensity and unpleasantness of experimental pain. *Pain*. 1989;37(3):295-303.
61. Varughese RA, Lam GY, Brotto A, Bok E, Wong EY, Befus D, et al. Reduced exercise tolerance in long-COVID patients. En: TP101. TP101 Rehabilitation in the time of COVID-19 2021 May (pp. A4116-A4116). *Am J Respir Crit Care Med*. 2021.
62. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(6):997-1003.
63. Enright PL. The six-minute walk test. *Respir Care*. 2003;48(8):783-5.
64. Torrell G. Posibles usos del 1min sit-to-stand test en COVID-19. *AMF*, 2020, vol. 16 [Internet.] 2020: Disponible en: <https://https://amf-semfyc.com/web/article/2687>
65. Niyogi SG, Agarwal R, Suri V, Malhotra P, Jain D, Puri GD. One minute sit-to-stand test as a potential triage marker in COVID-19 patients: A pilot observational study. *Trends Anaesth Crit Care*. 2021;39:5-9.
66. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021;114(9):428-42.
67. O'Connor RJ, Preston N, Parkin A, Makower S, Ross D, Gee J, et al. The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale (C19-YRS): application and psychometric analysis in a post-COVID-19 syndrome cohort. *J Med Virol*. 2022;94(3):1027-34.
68. Jandhyala R. Design, validation and implementation of the post-acute (long) COVID-19 quality of life (PAC-19QoL) instrument. *Health Qual Life Outcomes*. 2021;19(1):1-1.
69. Szarpak L, Pruc M, Filipiak KJ, Popieluch J, Bielski A, Jaguszewski MJ, et al. Myocarditis: A complication of COVID-19 and long-COVID-19 syndrome as a serious threat in modern cardiology. *Cardiol J* 2022;29(1):178-9.
70. Wise, J. Long covid: WHO calls on countries to offer patients more rehabilitation. *BMJ*. 2021;372, n405.
71. Rando HM, Bennett TD, Byrd JB, Bramante C, Callahan TJ, Chute CG, et al. Challenges in defining Long COVID: Striking differences across literature, Electronic Health Records, and patient-reported information. *Medrxiv*. 2021.
72. Codificació i registre de la COVID-19 [cartell]. Barcelona: Departament de Salut; 2022. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11351/5233>
73. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Manual de Codificación CIE-10-ES Diagnósticos. 4a Edición. 2022. Disponible en: http://www.msbs.es/estadEstudios/estadisticas/normalizacion/CIE10/Manual_Cod_CIE_10_ES_Diagn_4_Ed.pdf
74. Westerlind E, Palstam A, Sunnerhagen KS, Persson HC. Patterns and predictors of sick leave after Covid-19 and long Covid in a national Swedish cohort. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1-9.
75. Yelin D, Margalit I, Yahav D, Runold M, Bruchfeld J. Long COVID-19—it's not over until? *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(4):506-8.
76. Rommel A, von der Lippe E, Plass D, Ziese T, Diercke M, an der Heiden M, et al. The COVID-19 disease burden in Germany in 2020: years of life lost to death and disease over the course of the pandemic. *Dtsch Aerzteblatt Online*. 2021;118(9):145.
77. Cuschieri S, Calleja N, Devleeschauwer B, Wyper G. Estimating the direct Covid-19 disability-adjusted life years impact on the Malta population for the first full year. *BMC Public Health*. 2021;21(1):1-7.
78. Madan I, Briggs T, Chew-Graham C. Supporting patients with long COVID return to work. *Br J Gen Pract*. 2021;71(712):508-9.
79. Gobierno de España. Procedimiento de actuación para los servicios de prevención de riesgos laborales frente a la exposición al SARS-CoV-2, 18 noviembre 2021. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Proteccion_Trabajadores_SARS-CoV-2.pdf
80. Del Estado J. Real Decreto-ley 6/2020, de 10 de marzo, por el que se adoptan determinadas medidas urgentes en el ámbito económico y para la protección de la salud pública. Obtenido del Boletín Oficial del Estado: Disponibl en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2020/03/10/6/con>. 2020.
81. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, Koch A, Mogensen SH, Brun NC, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2021;21(10):1373-82.
82. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. *Diabetes Metab. Syndr.: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(3):869-75.
83. Duncan E, Cooper K, Cowie J, Alexander L, Morris J, Preston J. A national survey of community rehabilitation service provision for people with long Covid in Scotland. *F1000Res*. 2020;9.
84. Humphreys H, Kilby L, Kudiersky N, Copeland R. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study. *BMJ open*. 2021;11(3):e047632.

85. Salman D, Vishnubala D, Le Feuvre P, Beaney T, Korgaonkar J, Majeed A, et al. Returning to physical activity after covid-19. *BMJ*. 2021; 372.
86. Brown K, Yahyouche A, Haroon S, Camaradou J, Turner G. Long COVID and self-management. *Lancet*. 2022;399(10322):355.
87. Cerullo G, Negro M, Parimbelli M, Pecoraro M, Perna S, Liguori G, et al. The long history of vitamin C: from prevention of the common cold to potential aid in the treatment of COVID-19. *Front Immunol*. 2020; 2636.
88. Décary S, Dugas M, Stefan T, Langlois L, Skidmore B, Bhéreur A, et al. Care Models for Long COVID: A Rapid Systematic Review. SPOR Evidence Alliance, COVID-END Network. medRxiv. 2021.
89. Atherton H, Briggs T, Chew-Graham C. Long COVID and the importance of the doctor-patient relationship. *Br J Gen Pract*. 2021;71(703): 54-5.
90. Banerjee A. Long covid: new wine in need of new bottles. *BMJ*. 2021; 375.
91. Kuchler H. Long Covid: why do some people have symptoms months after infection? *The financial times*. (January 4,2022) Disponible en: <https://www.ft.com/content/ed89cad2-6f82-44f0-b01d-c4490e4a7372>
92. Carson G. Research priorities for Long Covid: refined through an international multi-stakeholder forum. *BMC Med*. 2021;19(1):1-4.
93. Baraniuk C. Covid-19: How Europe is approaching long covid. *BMJ*. 2022;376.
94. Caspersen IH, Magnus P, Trogstad L. Excess risk and clusters of symptoms after COVID-19 in a large Norwegian cohort. *Eur J Epidemiol*. 2022:1-0.
95. Scherlinger M, Pijnenburg L, Chatelus E, Arnaud L, Gottenberg JE, Sibilia J, et al. Effect of SARS-CoV-2 vaccination on symptoms from post-acute sequelae of COVID-19: Results from the nationwide VAXILONG study. *Vaccines*. 2021;10(1):46.