

## Más de 50 efectos a largo plazo del COVID-19: una revisión sistemática y un metaanálisis

Sandra Lopez-Leon MD, PhD<sup>1,\*</sup>, Talia Wegman-Ostrosky MD, PhD<sup>2</sup>, Carol Perelman, BSc<sup>3</sup>, Rosalinda Sepulveda MD PhD<sup>4</sup>, Paulina A Rebolledo, MD, MSc<sup>5,6</sup>, Angelica Cuapio MD, Dr. Med<sup>7</sup>, Sonia Villapol, PhD<sup>8,9,\*</sup>

<sup>1</sup>Drug Development, Novartis Pharmaceuticals, New Jersey, USA.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Cancerología, Subdirección de Investigación básica, Ciudad de México, México.

<sup>3</sup>National Autonomous University of Mexico, SOMEDICyT, RedMPC, México.

<sup>4</sup>Harvard T.H. Chan School of Public Health Boston, Massachusetts, USA.

<sup>5</sup>Division of Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA.

<sup>6</sup>Hubert Department of Global Health, Rollins School of Public Health, Emory University, Atlanta, Georgia, USA.

<sup>7</sup>Center for Infectious Medicine, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden.

<sup>8</sup>Department of Neurosurgery, Center for Neuroregeneration, Houston Methodist Research Institute, Houston, Texas, USA.

<sup>9</sup>Department of Neuroscience in Neurological Surgery, Weill Cornell Medical College, New York, USA.

medRxiv, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>, 30 de enero, 2021

### RESUMEN

El COVID-19, causado por el SARS-CoV-2, puede involucrar secuelas y otras complicaciones médicas que duran últimas semanas a meses después de la recuperación inicial, lo que se ha denominado COVID prolongado o COVID long haulers. Esta revisión sistemática y metaanálisis, tiene como objetivo identificar los estudios que evalúan los efectos del COVID-19 a largo plazo, y estimar así la prevalencia de cada síntoma, signo o parámetro de laboratorio de los pacientes en una etapa post-COVID-19. Fueron revisadas LitCOVID (PubMed y Medline) y Embase por dos investigadores independientes. Se incluyeron todos los artículos con datos originales de detección de síntomas de COVID-19 a largo plazo, publicados antes del 1 de enero de 2021 y con un mínimo de 100 pacientes. Para los efectos informados en dos o más estudios, se realizó un metaanálisis con un modelo de efectos aleatorios, utilizando el software MetaXL, para estimar la prevalencia combinada con un IC del 95%. La heterogeneidad se evaluó mediante la estadística I<sup>2</sup>. Esta revisión sistemática siguió las recomendaciones de PRISMA, aunque no se registró el protocolo de estudio.

Se identificaron un total de 18.251 publicaciones, de las cuales 15 cumplieron los criterios de inclusión. Se estimó la prevalencia de 55 efectos a largo plazo, se realizaron 21 metaanálisis y se incluyeron 47.910 pacientes. El tiempo de seguimiento osciló entre 14 y 110 días después de la infección viral. La edad de los participantes del estudio osciló entre 17 y 87 años.

El 80% (95% CI 65-92) de los pacientes que estaban infectados con SARS-CoV-2 desarrollaron uno o más síntomas a largo plazo. Los cinco síntomas más comunes fueron fatiga (58%), dolor de cabeza (44%), trastorno de atención (27%), caída del cabello (25%) y disnea (24%). Todos los metaanálisis mostraron una heterogeneidad de media (n = 2) a alta (n = 13).

Para tener una mejor comprensión, los estudios futuros tienen la necesidad de estratificar por sexo, edad, comorbilidades previas, gravedad del COVID-19 (que van desde asintomático a grave) y la duración de cada síntoma.

Desde la perspectiva clínica, los equipos multidisciplinarios son cruciales para desarrollar medidas preventivas, técnicas de rehabilitación y estrategias de manejo clínico con perspectivas integrales diseñadas para abordar el cuidado del paciente con COVID-19 prolongado.

## INTRODUCCIÓN

---

El SARS-CoV-2 se detectó en China en diciembre de 2019. Desde entonces, más de 90 millones de personas en todo el mundo se han infectado después de un año, y más de 2 millones de personas han muerto a causa del COVID-19.<sup>1</sup> Aunque los esfuerzos sin precedentes de la comunidad científica y médica se han dirigido a secuenciar, diagnosticar, tratar y prevenir el COVID-19, los efectos duraderos en las personas después de la fase aguda de la enfermedad aún no se han revelado.

Hasta la fecha, no existe un término establecido para definir esta condición lenta y persistente, en individuos con secuelas duraderas de COVID-19. Diferentes autores han utilizado los términos "Long-COVID-19", "Long Haulers", "COVID-19 post-aguda", "Síntomas persistentes de COVID-19", "Manifestaciones post-COVID-19", "Efectos del COVID-19 a largo plazo", "Síndrome post COVID-19", entre otros. Ante la ausencia de una definición acordada, se convino en esta revisión el hacer referencia a "Efectos a largo plazo de COVID-19".

Los síntomas, signos o parámetros clínicos anormales, que persisten dos o más semanas después del inicio del COVID-19, que no regresan a una línea de base saludable, pueden potencialmente considerarse efectos a largo plazo de la enfermedad.<sup>2</sup> Aunque tal alteración se informa principalmente en sobrevivientes de enfermedades graves y críticas, los efectos duraderos también ocurren en personas con una infección leve, que no requirieron hospitalización.<sup>3</sup>

Aún no se ha establecido si sexo, género, edad, etnia, condiciones de salud subyacentes, dosis viral dosis, o la evolución del COVID-19 que afecten significativamente el riesgo de desarrollar efectos a largo plazo de COVID-19.<sup>4</sup>

Desde que se informó por primera vez, ha habido una gran cantidad de grupos de pacientes en las redes sociales, encuestas, comentarios, y artículos científicos destinados a describir la cronicidad del COVID-19. Paralelamente, se han escrito cientos de publicaciones científicas, incluidas cohortes que estudian los efectos específicos de la enfermedad y listas reportes de casos.<sup>5</sup> Sin embargo, todavía se necesita una visión general amplia de todos los posibles efectos a largo plazo del COVID-19. El objetivo de nuestro estudio fue realizar una revisión sistemática y un metaanálisis de los estudios revisados por pares, para estimar la incidencia de todos los síntomas, signos o parámetros anormales de laboratorio que se extienden más allá de la fase aguda del COVID-19, informados hasta la fecha.

## MÉTODOS

---

### Estrategia de búsqueda y criterios de selección

El objetivo de la búsqueda era identificar estudios en humanos, revisados por pares, en inglés, que informaran síntomas, signos o parámetros de laboratorio de pacientes en una etapa post-COVID-19 (evaluados dos semanas o más después del inicio de síntomas iniciales) en cohortes de pacientes con COVID-19. Se incluyeron solo estudios con un mínimo de 100 pacientes.

Las bases de datos utilizadas para identificar los estudios fueron LitCOVID<sup>6</sup> (PubMed y Medline) y Embase. Los estudios se incluyeron si se publicaron antes del 1 de enero de 2021. Los términos de búsqueda utilizados para ambas búsquedas fueron: COVID largo \* O long haulers O post O crónicas O a término O complicaciones O recurrente O persistente O convaleciente O convaleciente. Dado que LitCOVID incluye todos los artículos de MedLine, en la búsqueda en Embase excluimos los artículos de MedLine y aquellos no relacionados con COVID-19. Todo tipo de estudios, incluidos los ensayos controlados aleatorios, las cohortes y los estudios transversales, se analizaron solo cuando los casos (numerador) formaban parte de una cohorte de COVID-19 (denominador). Los títulos, resúmenes y textos completos de los artículos fueron examinados por dos autores (SLL y TWO). El artículo completo era revisado en caso de diferencias de opinión sobre la inclusión basada en título o resumen. Si había desacuerdo sobre la inclusión de un texto completo, el artículo era discutido con todos los autores. Los criterios de exclusión fueron: (1) no escritos en inglés; (2) tener menos de 100 pacientes incluidos en el estudio. La revisión sistemática siguió las guías de PRISMA.<sup>7,8</sup>

### Extracción de datos

Los datos fueron extraídos por 4 autores (AC, PR, RS, SV) y QCed por dos autores (TWO, CP). Las variables descriptivas extraídas fueron el país, el ámbito, el tiempo de seguimiento, la gravedad de COVID-19, el tamaño de la muestra, la edad media y el porcentaje de género, los resultados y los nombres utilizados para describir los efectos de COVID-19.

### Resultados

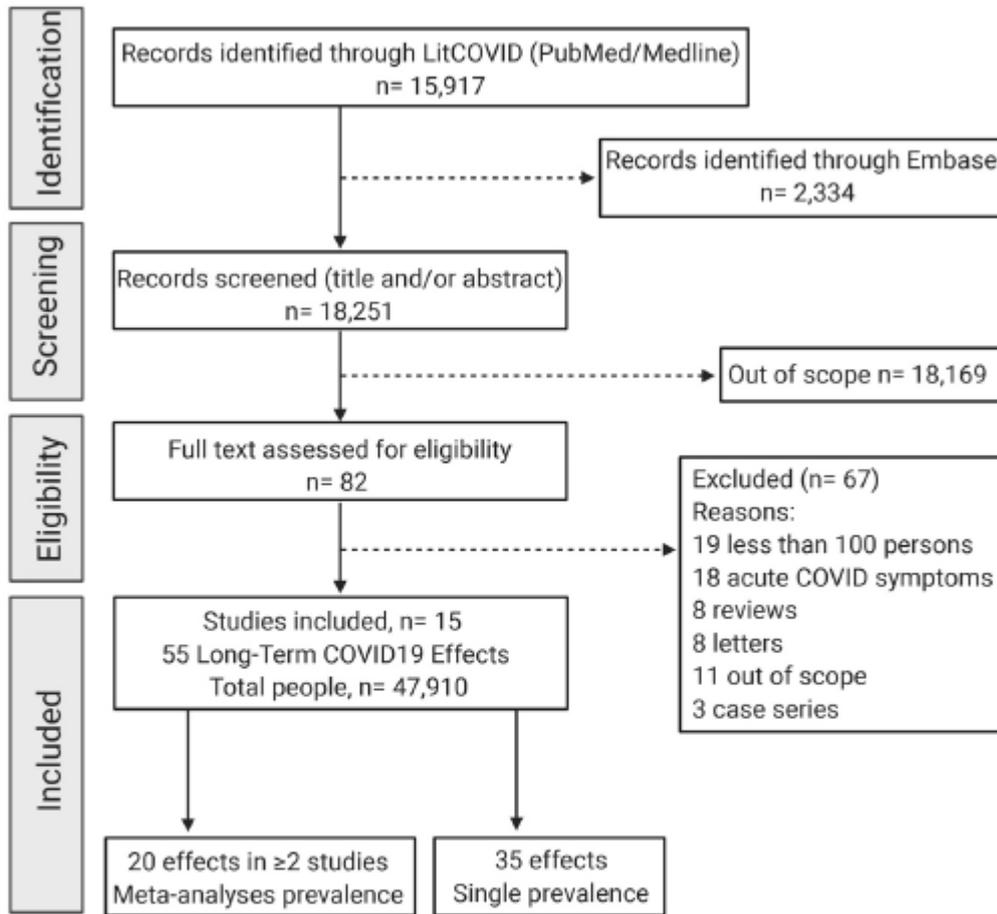
Todas las enfermedades, trastornos, síntomas, signos y parámetros de laboratorio se informaron en números totales o se incluyeron los porcentajes. Cuando se informaron dos puntos temporales en el estudio, se utilizaron los resultados del seguimiento más prolongado.

### Análisis de los datos

Para los efectos informados solamente en un estudio único, la prevalencia se estimó dividiendo el número de pacientes con cada síntoma, por el número total de pacientes con COVID-19 en la muestra, multiplicado por 100 para estimar el porcentaje. Para los efectos informados en dos o más estudios, se realizó un metaanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios con el software MetaXL, para estimar la prevalencia, que utiliza una transformación de arco doble.<sup>9</sup> Se presentó la prevalencia con un intervalo de confianza del 95%.

Dada la heterogeneidad esperada, se utilizó un modelo de efectos aleatorios. Se evaluó la heterogeneidad utilizando las estadísticas de  $I^2$ . Los valores de 25%, 50% y 75% para  $I^2$  representan una heterogeneidad baja, media y alta. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar la contribución de cada estudio.

La calidad de cada estudio se evaluó y describió utilizando las Directrices de MetaXL, que son específicas para evaluar la calidad de los estudios que evalúan la incidencia y la prevalencia. Una descripción de lo que fue considerado se encuentra en el suplemento **Tabla 1**.



**Figure 1. Study selection.** Preferred items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) flow diagram. Out of 15,917 identified studies and after application of the inclusion and exclusion criteria, 15 studies were included in the quantitative synthesis.

## RESULTADOS

Se revisaron el título y el resumen de 18.251 publicaciones. De éstos, 82 publicaciones completas fueron revisadas. Se excluyeron 19 estudios porque involucraron a menos de 100 personas. Se seleccionaron un total de 15 estudios para su análisis (**Tabla 1, Figura 1**). La mayoría de los estudios evaluaron síntomas específicos, incluidos en un cuestionario aplicado previamente. El proceso de selección de estudios es presentado en la **Figura 1**. Hubo 9 estudios del Reino Unido/Europa, 3 de los Estados Unidos, 1 de Australia, 1 de China, 1 de Egipto y 1 de México. El tiempo de seguimiento del paciente osciló entre 14 días y 110 días.

Seis de los 11 estudios incluyeron solo pacientes hospitalizados por COVID-19. El resto de los estudios incluyeron pacientes mixtos de COVID-19 leve, moderado y grave. El número de cohortes de pacientes que fueron parte del seguimiento en los estudios osciló entre 102 y 44.799. Se incluyeron adultos de 17 a 87 años. No hubo estudios con muestras superpuestas. Un par de estudios informaron que la astenia fue más común en las mujeres, y un estudio informó que la polipnea post- actividad y la alopecia fueron más común en mujeres.<sup>3,10</sup>. El resto de los estudios no estratificó sus resultados por edad o sexo.

En cuanto a la calidad de los estudios, todos obtuvieron una puntuación de 8 o más. Las características generales de los estudios se muestran en la **Tabla 1**. Diferentes autores han utilizado los términos "COVID-19 post- aguda", "COVID-19 prolongado", "Síntomas persistentes de COVID-19", "COVID-19 crónico", "manifestaciones post COVID-19", "Efectos del COVID-19 a largo plazo", "Síndrome posterior al COVID-19", "COVID-19 en curso", "secuelas a largo plazo" o "long haulers/ transportistas a largo plazo," como sinónimos (**Tabla 2**).

Identificamos un total de 55 efectos a largo plazo asociados con COVID-19 en la literatura revisada (**Tabla 3**). La mayoría de los efectos corresponden a síntomas clínicos como astenia, dolor de cabeza, dolores articulares, anosmia, ageusia, etcétera. También se presentaron enfermedades como el ictus y la diabetes mellitus. Los parámetros medibles incluyeron 6 parámetros de laboratorio elevados, es decir, interleucina-6 (IL-6), procalcitonina, ferritina sérica, proteína C reactiva (PCR), N-terminal (NT) -prohormona de BNP (NTproBNP), y dímero D. También se identificaron una radiografía de tórax / tomografía computarizada (TC) anormales (**Figura 2**).

La **Tabla 2** presenta la prevalencia de todos los efectos que se informaron. Fue posible realizar 21 metaanálisis, para el resto la prevalencia se estimó utilizando 1 cohorte. El metaanálisis de los estudios (n = 7) que incluyeron una estimación de un síntoma o más informaron que el 80% (IC del 95%: 65- 92) de los pacientes con COVID-19 tienen síntomas a largo plazo.

Las 5 manifestaciones más frecuentes fueron astenia (58%, IC 95% 42-73), dolor de cabeza (44%, IC 95% 13-78), trastorno de atención (27% 95% CI 19-36), caída del cabello (25%, 95% CI 17-34), disnea (24%, IC 95% 14-36) (**Tabla 2, Figura 2**).

Se observó una radiografía / TC de tórax anormal en el 34% (IC del 95% 27-42) de los pacientes.

Los marcadores que se informó que estaban elevados fueron el dímero D (20%, IC del 95%: 6-39), NT-pro-BNP (11%, 95% CI 6-17) Proteína C reactiva (8%, 95% CI 5-12), ferritina sérica (8% 95% CI 4-14), procalcitonina (4% 95% CI 2-9) e IL-6 (3% 95% CI 1-7) (**Tabla 2, Figura 2**).

Otros síntomas se relacionaron con enfermedades pulmonares (tos, malestar en el pecho, reducción de la capacidad de difusión, apnea del sueño y fibrosis pulmonar), cardiovascular (arritmias, miocarditis), neurológicas (demencia, depresión, ansiedad, trastorno de atención, trastorno obsesivo compulsivo), y otros fueron inespecíficos, como pérdida de cabello, tinnitus y sudoración nocturna (**Tabla 2, Figura 2**). Dos metaanálisis mostraron baja heterogeneidad ( $I^2 < 25\%$ ), dos mostraron mediana heterogeneidad, y el resto mostró alta heterogeneidad ( $I^2 > 75\%$ ).

Se excluyó un estudio porque no proporcionó un denominador y, por lo tanto, no fue posible estimar la prevalencia.<sup>11</sup> En tal estudio, los autores realizaron una encuesta en un grupo de

Facebook de pacientes que habían tenido COVID-19, y compararon los síntomas de los hospitalizados con los que tenían síntomas leves a moderados. Concluyeron que ambos grupos tenían síntomas después de tres meses de tener COVID-19. Los síntomas que no se mencionaron en ninguno de los artículos que estudiamos incluyen pérdida repentina de peso corporal, dolor de oído, problemas oculares, estornudos, nariz fría, sensación de ardor en la tráquea, mareos, palpitaciones del corazón, dolor / sensación de ardor en los pulmones, dolor entre los hombros, síndrome de Sicca, vértigo, dolores corporales y confusión.<sup>2,12</sup>

## DISCUSIÓN

---

La recuperación del COVID-19 debería ser más que alcanzar el alta hospitalaria o una prueba negativa para SARS-CoV-2, o positiva para anticuerpos.<sup>13</sup> Esta revisión sistemática y metaanálisis muestra que el 80% (95% CI 65-92) de las personas con un diagnóstico confirmado de COVID-19 continúa teniendo al menos un efecto general, más allá de las dos semanas posteriores a la infección aguda.

En total, se identificaron 55 efectos, incluidos síntomas, signos y parámetros de laboratorio, con fatiga o astenia, anosmia, disfunción pulmonar, radiografía / TC de tórax anormales y trastornos neurológicos siendo los más comunes (**Tabla 1, Figura 2**). La mayoría de los síntomas fueron similares a la sintomatología desarrollada durante la fase aguda de COVID-19. Sin embargo, existe la posibilidad de que existan otros efectos que aún no se han identificado. En los siguientes párrafos, discutiremos los síntomas más comunes, para ilustrar lo complejo que puede ser cada uno. Sin embargo, se necesitan más estudios para comprender cada síntoma por separado y junto con los demás síntomas. Los cinco efectos más comunes fueron fatiga o astenia (58%), dolor de cabeza (44%), trastorno de atención (27%), caída del cabello (25%), y disnea (24%).

La fatiga o astenia (58%) es el síntoma más común de COVID-19,<sup>14</sup> tanto prolongado como agudo. Está presente incluso después de 100 días del primer síntoma agudo de COVID-19.<sup>3,14</sup> Hay síndromes como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), en el que se ha observado que, al año, más de 2/3 de los pacientes informaron síntomas de fatiga o astenia clínicamente significativas.<sup>15</sup> Los síntomas observados en los pacientes post-COVID-19, se asemejan en parte al síndrome de fatiga crónica (SFC), que incluye la presencia de fatiga incapacitante severa, dolor, discapacidad neurocognitiva, sueño comprometido, síntomas sugestivos de disfunción autonómica y empeoramiento de los síntomas globales después de incrementos menores en la actividad física y / o cognitiva.<sup>16-20</sup> Actualmente, la encefalomielitis miálgica (EM) o SFC es una condición clínica compleja y controvertida sin factores causales establecidos, y el 90% de los casos de EM / SFC no han sido diagnosticados.<sup>21</sup> Las posibles causas del SFC incluyen virus, disfunción inmunológica, disfunción endocrino-metabólica y factores neuropsiquiátricos. Los agentes infecciosos relacionados con el SFC han sido el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el enterovirus y el herpesvirus.<sup>22</sup> Es tentador especular que el SARS-CoV-2 se puede agregar a la lista de agentes virales causantes de ME / CFS.

Se han informado varios síntomas neuropsiquiátricos, dolor de cabeza (44%), trastorno de atención (27%), y anosmia (21%). Hay otros síntomas reportados, que no fueron incluidos en las publicaciones, incluida la niebla mental y la neuropatía.<sup>23,24</sup> La etiología de los síntomas neuropsiquiátricos en los pacientes con COVID-19 es complejo y multifactorial. Podrían estar relacionados con el efecto directo de la infección, con enfermedad cerebrovascular (incluida la

hipercoagulación),<sup>25</sup> con compromiso fisiológico (hipoxia), con efectos secundarios de los medicamentos y con los aspectos sociales de tener una enfermedad potencialmente mortal.<sup>26</sup>

Los adultos tienen un doble riesgo de tener un diagnóstico reciente de un trastorno psiquiátrico después del diagnóstico de COVID-19 diagnóstico,<sup>26</sup> y las condiciones psiquiátricas más frecuentes que se presentaron fueron los trastornos de ansiedad, insomnio y demencia. Las alteraciones del sueño pueden contribuir a la presentación de trastornos psiquiátricos.<sup>27</sup> Se recomienda el diagnóstico e intervención oportunos de cualquier atención neuropsiquiátrica para todos los pacientes que se recuperan de COVID-19. Un aumento de los modelos de atención en salud mental en los hospitales y las comunidades son necesarias durante y después de la pandemia de COVID-19.

La pérdida de cabello después del COVID-19 podría considerarse como un efluvio telógeno, definido por la caída difusa del cabello después de un importante estresante o infección, y es causada por transiciones foliculares prematuras de la fase de crecimiento activo (anágena) a la fase de reposo (telógeno). Es una condición autolimitante que dura aproximadamente 3 meses, pero que puede causar angustia emocional.<sup>28</sup>

Se encontró disnea y tos en el 24% y el 19% de los pacientes, respectivamente (**Tabla 2, Figura 2**). Además, las anomalías en las tomografías computadas de pulmón persistieron en el 35% de los pacientes incluso después de 60-100 días desde la presentación inicial. En un estudio de seguimiento realizado en China entre casos no críticos de pacientes hospitalizados con COVID-19, los cambios radiográficos persistieron en casi dos tercios de pacientes 90 días después del alta.<sup>29</sup> Aunque la mayoría de los estudios disponibles no incluían la disfunción pulmonar o las anomalías radiográficas basales, los hallazgos indican una mejoría o resolución de los hallazgos anormales en la TC. Datos previos de pacientes recuperados con otras neumonías virales,<sup>30,31</sup> también mostraron cambios radiográficos residuales. Las anomalías en la función pulmonar, como la disminución capacidad de difusión del monóxido de carbono, estuvieron presentes en el 10% de los pacientes en este metaanálisis. Aunque estos hallazgos no son tan altos en comparación con otros estudios disponibles de sobrevivientes con COVID-19 o SARS, donde la estimación de disfunción pulmonar es 53% y 28% respectivamente,<sup>32,33</sup> las razones detrás de estas diferencias podrían ser distintos períodos de seguimiento, de definición de disfunción pulmonar o de las características de la población de pacientes. Sin embargo, hallazgos radiográficos residuales o las anomalías de la función pulmonar requieren una investigación adicional sobre su relevancia clínica y consecuencias a largo plazo.

El daño tisular inmunomediado en el COVID-19 implica respuestas celulares y humorales, pero la inmunidad al SARS-CoV-2 y la protección a la reinfección son desconocidas.<sup>29,34</sup> Además, la razón por la que algunos pacientes experimentan síntomas a largo plazo después de COVID-19 es incierta. Esto podría explicarse en parte por factores controlados por el huésped que influyen en el resultado de la infección viral, incluida la susceptibilidad genética, la edad, el inóculo viral y la vía de infección, la inducción de células y proteínas antiinflamatorias, la presencia de infecciones concurrentes, y la exposición pasada a agentes de reacción cruzada, etcétera. Si el SARS-CoV-2 puede causar una cantidad sustancial de daño tisular que conduce a una forma crónica de la enfermedad, como las lesiones crónicas en la convalecencia observadas en otros virus como el VIH, el virus de la hepatitis C (VHC), el virus de la hepatitis B (VHB) y algunos herpesvirus, aún se desconocen.

Los resultados evaluados en el presente estudio coinciden con los conocimientos científicos actuales sobre otros coronavirus, como los que producen SARS y MERS, ambos comparten

características clínicas con el COVID-19, incluidos los síntomas posteriores. Los estudios sobre supervivientes del SARS han mostrado anomalías pulmonares meses después de la infección. Después de un año de seguimiento, un estudio mostró que el 28% de los supervivientes presentaban una disminución de la función pulmonar y signos de fibrosis pulmonar.<sup>33,35,36</sup> Los supervivientes del MERS también mostraron fibrosis pulmonar (33%).<sup>37</sup>

Con respecto a los síntomas psiquiátricos, un estudio informó altos niveles de depresión, ansiedad y trastorno de estrés postraumático (TEPT)<sup>26</sup> a largo plazo en pacientes previamente infectados con otros coronavirus.

El asegurar que los futuros proveedores de atención médica, investigadores y educadores reconozcan los efectos a largo plazo del COVID-19, que están relacionados con el sexo y la edad, es de gran importancia para clasificar a los grupos de acuerdo con tales variables, para tomar mejores decisiones sobre prevención, diagnóstico y el manejo de la enfermedad.

Las limitaciones de esta revisión sistemática y metaanálisis incluyen el pequeño tamaño de la muestra para algunos resultados, lo que dificulta la generalización de estos resultados a la población general, la variación en la definición de algunos resultados y marcadores y la posibilidad de sesgo. Por ejemplo, varios estudios que utilizaron un cuestionario autoinformado podrían dar lugar a sesgos de notificación. Además, Los estudios fueron muy heterogéneos, principalmente debido a las referencias de tiempo de seguimiento y la mezcla de pacientes que tenían COVID-19 moderado y grave. Todos los estudios evaluados habían realizado su predefinición interna de síntomas y, por lo tanto, existe la posibilidad de que resultados importantes no se hayan informado. Otra limitación es que, dado que COVID-19 es una enfermedad nueva, no es posible determinar cuánto durarán estos efectos. Para disminuir la heterogeneidad y tener una mejor comprensión de los efectos a largo plazo de COVID-19, es necesario realizar estudios para estratificar por edad, comorbilidades previas, la gravedad de COVID-19 (incluido los asintomáticos), así como la duración de cada síntoma. Para determinar si estos efectos a largo plazo complican a enfermedades previas o son una continuación de COVID-19, existe la necesidad de estudio prospectivos. Las características de la línea de base deben estar bien establecidas.

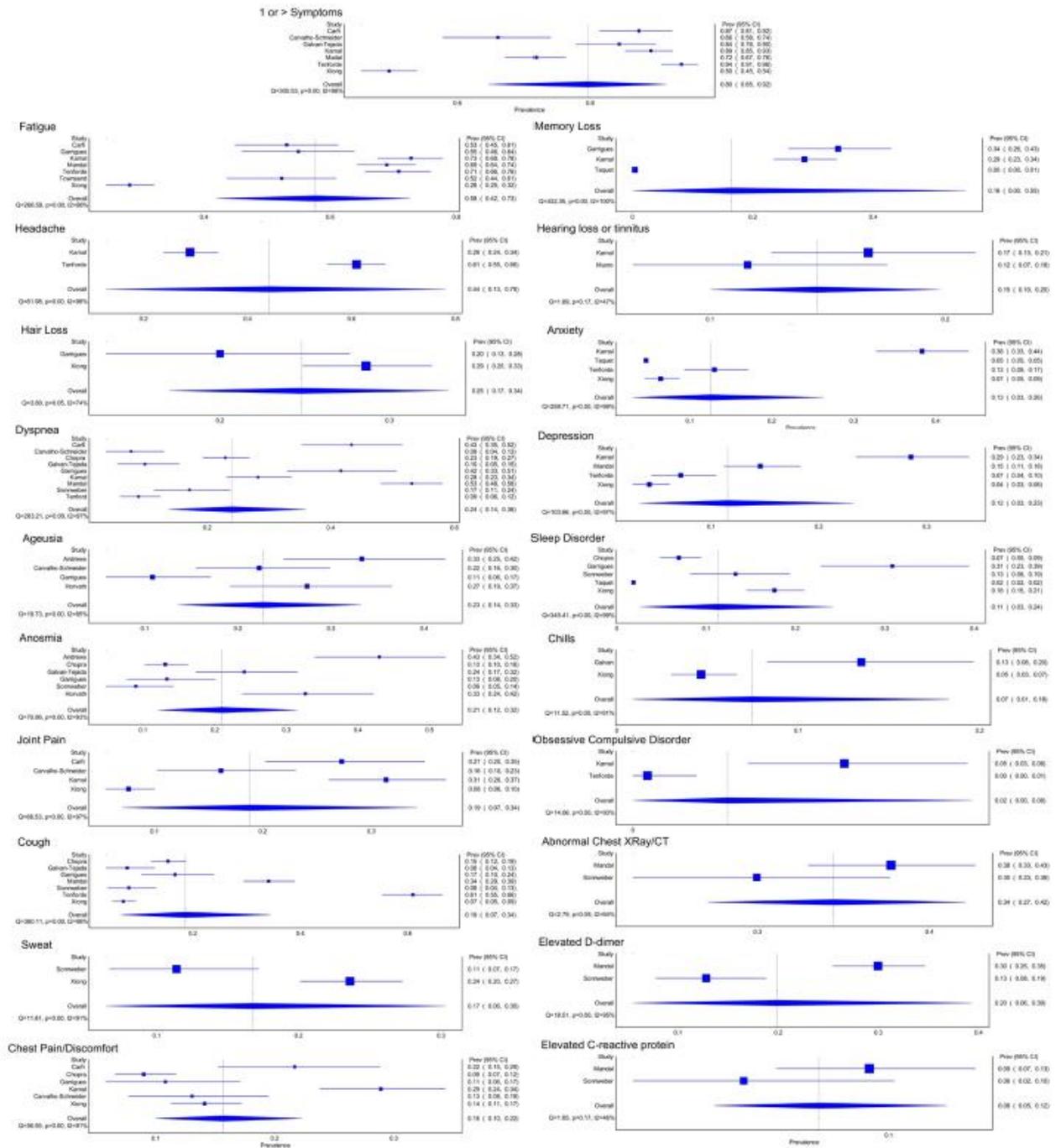
Es necesario estandarizar las medidas biológicas, como marcadores en sangre periférica, de función inflamatoria, inmunitaria y metabólica, y factores genéticos, para comparar estudios. Además de estudiar síntomas y marcadores predefinidos, se debe incluir un cuestionario abierto. La documentación adecuada en medicina de los proveedores de atención médica y la flexibilidad y colaboración de los pacientes para informar sus síntomas, son de igual importancia.

## **CONCLUSIONES**

---

Más evidencia e investigación de equipos multidisciplinarios son cruciales para comprender las causas, mecanismos y riesgos, para desarrollar medidas preventivas, técnicas de rehabilitación y estrategias clínicas de manejo, con perspectivas integrales del paciente, diseñadas para abordar el problema posterior al cuidado del COVID-19. Desde el punto de vista clínico, los médicos deben conocer los síntomas, signos y biomarcadores presentes en pacientes previamente afectados por COVID-19 para evaluar, identificar y detener la progresión al COVID-19 prolongado, minimizar el riesgo de los efectos crónicos y ayudar a restablecer la





**Supplemental Figure 1. Forest plots of long-term effects of COVID-19.**

**Table 1. General Characteristics of Studies**

Author <sup>ref.</sup>	Country	Setting	Follow-up timepoint mean	Population	Sample Size (n)	Age Mean (SD) / range	Sex % Male	Outcomes	Term used to refer Long-term effects
Andrews <sup>40</sup>	UK, Italy	Multicenter	52 days	Mild to moderate Health Care Workers	114	Median 38	24.6	Hyposmia, anosmia, hyposgeusia, ageusia, dysgeusia.	NR
Carfi <sup>12</sup>	Italy	Single Center	60 days	Hospitalized	143	56.5 (19-84)	63	Fatigue, dyspnea, joint pain, chest pain, cough, anosmia, Sicca syndrome, Rhinitis, red eyes, dysgeusia, headache, sputum, lack of appetite, sore throat, vertigo, myalgia, diarrhea.	Persistent symptoms Post-acute COVID-19
Carvalho-Schneider <sup>41</sup>	France	University Hospital	30, 60 days	Mild, moderate and severe	150	49 (44-64)	44	Weight loss >5%, severe dyspnea or asthenia, asthenia, chest pain, palpitations, anosmia/ageusia, headache, cutaneous signs, arthralgia, myalgia, digestive disorders, fever, sick leave	Symptom persistence
Chopra <sup>42</sup>	US	Multicenter	60 days	Hospitalized, and ICU	488	62	51.8	Persistent symptoms and New symptoms: Anosmia, dysgeusia, cough, shortness of breath/chest tightness/wheezing, chest problems, breathlessness, oxygen use, new use of CPAP or other breathing machine when asleep	Long term sequelae

								emotional impact (50%) and (financial impact).	
Galvan-Tejada <sup>43</sup>	Mexico	Questionnaire in 3 cities	31 days	NA	141	39	49	Chills, dyspnea, anosmia, dysgeusia, nausea or vomiting, cough, red eyes,	Persistent symptoms
Garrigues <sup>44</sup>	France	Single Center	110 days	Hospitalized and ICU	120	63.2	62.5	Cough, chest pain, fatigue, dyspnea, ageusia, anosmia, hair loss, attention disorder, memory loss, sleep disorder.	Post-discharge symptoms
Horvath <sup>45</sup>	Australia	Health Database	83 days	Mild, moderate	102	45 (17-87)	40	Anosmia, ageusia, hyposmia, hypoageusia	Post-recovery
Kamal <sup>46</sup>	Egypt	General population	NR	80% Mild 15% Moderate 5% Severe ICU	287	32.3 (20-60)	35.9	Fatigue, anxiety, joints pain, continuous headache, chest pain, dementia, depression. Dyspnea, blurred vision, tinnitus, intermittent fever, obsessive-compulsive disorder, pulmonary fibrosis, diabetes mellitus, migraine, stroke, renal failure, myocarditis, arrhythmia	Post COVID-19 manifestations
Mandal <sup>47</sup>	UK	3 Hospitals	median 54 days	59% Oxygen 14.5% ICU 7.1% Intubation 26% Mild 41% Moderate 30% Severe	384	59.9 (±16.1)	62	Breathlessness, cough, fatigue, depression, elevated d-dimer, elevated C reactive protein, abnormal chest radiograph, poor sleep quality.	Long-COVID
Munro <sup>48</sup>	UK	University Hospitals	8 weeks	Hospitalized	121	64 (44-82)	87.5	Changes in hearing, tinnitus	Persistent

Sonnweber <sup>49</sup>	Austria	Multicenter	60, 100 days	75% Hospitalized 50% oxygen 25% outpatient  Mild (N=36), Moderate (N=37), Severe (N=40), Critical (N=32)	145 and 135	57 (50-70)	55	Dyspnea, cough, fever, diarrhea, vomiting, pain, night sweat, sleep disorder, hyposmia/anosmia, reduced lung diffusing capacity, CT lung abnormalities, CRP, IL-6, PCT, d-dimer, nt-PROBnp, serum ferritin.	Persistent symptoms  Long-term sequelae
Taquet <sup>50</sup>	USA	Electronic Health Records	14-90 days	No previous history of psychiatric disorders	44,779	49.3 (19.2)	45.1	New: Psychiatric illness disorders psychotic, insomnia, mood disorders (depressive episodes) anxiety disorders (PTSD, panic disorder, adjustment disorder and generalized anxiety disorder).	COVID-19 sequela
Tenforde <sup>2</sup>	US	CDC multistate telephone interview nationwide	14-21 days	Symptomatic Outpatient	270	18-50	48	Vomiting, confusion, abdominal pain, chest pain, sore throat, nausea, dyspnea, congestion, diarrhea, loss of smell, loss of taste, chills, fever, body aches, headache, cough, fatigue.	Prolonged symptoms  Prolonged illness
Townsend <sup>14</sup>	Ireland	Outpatient Clinic	56 days to 12 weeks	Mild, moderate symptomatic, outpatient and 55.5% Hospital	128	49.5	46.1	Fatigue (only symptoms studied).	Persistent fatigue
Xiong <sup>10</sup>	China	Single Center	97 (95-102) days	Hospitalized	538	52 (41-62)	45.5	General symptoms, physical decline/fatigue, postactivity polypnoea, respiratory, cardiovascular, psychosocial, alopecia,	Clinical sequelae

NR= Not Reported

**Table 2 Long term effects in patients recovering from COVID-19**

	Studies	Cases	Sample Size	Prevalence % (95%CI)
<b>CLINICAL MANIFESTATIONS</b>				
1 or > Symptoms	7	1403	1915	80 (65-92)
Fatigue	7	1042	1892	58 (42-73)
Headache	2	261	579	44 (13-78)
Attention Disorder	1	32	120	27 (19-36)
Hair Loss	2	178	658	25 (17-34)
Dyspnea	9	584	2130	24 (14-36)
Ageusia	4	108	466	23 (14-33)
Anosmia	6	210	1110	21 (12-32)
Post-activity polypnea	1	115	538	21 (18-25)
Joint Pain	4	191	1098	19 (7-34)
Cough	7	465	2108	19 (7-34)
Sweat	2	144	638	17 (6-30)
Nausea or Vomit	1	22	141	16 (10-23)
Chest Pain/Discomfort	6	264	1706	16 (10-22)
Memory Loss	3	320	45186	16 (0-55)
Hearing loss or tinnitus	2	64	425	15 (10-20)
Anxiety	4	2288	45896	13 (3-26)
Depression	4	182	1501	12 (3-23)
Digestive disorders	1	15	130	12 (7-18)
Weight loss	1	15	130	12 (7-18)
Cutaneous signs	1	15	130	12 (7-18)

Resting heart rate increase	1	60	538	11 (9-14)
Palpitations	1	14	130	11 (6-17)
Pain	1	17	145	11 (7-18)
Intermittent Fever	1	32	287	11 (8-15)
Sleep Disorder	5	1036	46070	11 (3-24)
Reduced pulmonary diffusing capacity	1	14	145	10 (6-16)
Sleep Apnea	1	34	404	8 (6-12)
Chills	2	44	679	7 (1-18)
Health Care related Mental Health	1	28	404	7 (5-10)
Psychiatric illness	1	2597	44779	6 (6-6)
Red Eyes	1	8	141	6 (3-11)
Pulmonary Fibrosis	1	14	287	5 (3-8)
Discontinuous flushing	1	26	538	5 (3-7)
Diabetes Mellitus	1	12	287	4 (2-7)
Sputum	1	16	538	3 (2-5)
Limb edema	1	14	538	3 (1-4)
Dizziness	1	14	538	3 (1-4)
Stroke	1	8	287	3 (1-5)
Throat Pain	1	17	538	3 (2-5)
Mood Disorders	1	896	44779	2 (2-2)
Dysphoria	1	9	538	2 (1-3)
Obsessive Compulsive Disorder (OCD)	2	15	579	2 (0-8)
New Hypertension	1	7	538	1 (1-3)
Myocarditis	1	4	287	1 (0-4)

Renal Failure	1	4	287	1 (0-4)
Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD)	1	2	292	1 (0-2)
Arrhythmia	1	1	287	0.4 (0-2)
Paranoia	1	1	292	0.3 (0-2)
<b>LAB TESTS AND OTHER EXAMINATIONS</b>				
Abnormal Chest XRay/CT	2	188	529	34 (27-42)
Elevated D-dimer	2	134	529	20 (6-39)
Elevated NT-proBNP	1	16	145	11 (6-17)
Elevated C-reactive protein	2	44	529	8 (5-12)
Elevated Serum Ferritin	1	12	145	8 (4-14)
Elevated Procalcitonin	1	6	145	4 (2-9)
Elevated IL-6	1	4	145	3 (1-7)

\*Random effects weighted by quality effects model MetaXL for 2 or more studies

C-reactive protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), D-dimer, NT-proBNP, serum ferritin, N-terminal (NT)-pro hormone BNP (NT-proBNP),

**Supp. Table 1. Health states Quality Index variables**

Study	1.Population and observation period well defined	2.Diagnostic criteria	3.Method of case ascertainment	4.Administration of measurement protocol	Catchment Area	Prevalence measure	Total (Max: 11)
Andrews <sup>40</sup>	1	1	2	3	1	2	10
Carfi <sup>12</sup>	1	0	1	3	1	2	8
Carvalho-Schneider <sup>41</sup>	1	1	1	3	2	1	9
Chopra <sup>42</sup>	1	0	2	1	2	2	8
Galvan-Tejada <sup>43</sup>	1	0	2	3	1	2	9
Garrigues <sup>44</sup>	1	1	1	3	1	2	9
Horvath <sup>45</sup>	0	1	2	3	1	2	9
Kamal <sup>46</sup>	0	0	3	3	1	2	9
Mandal <sup>47</sup>	1	1	2	3	2	2	11
Munro <sup>48</sup>	1	0	1	3	1	2	8
Sonnweber <sup>49</sup>	1	1	2	3	2	2	11
Taquet <sup>50</sup>	1	1	2	2	2	2	10
Tenforde <sup>2</sup>	1	0	2	3	2	2	10
Townsend <sup>3</sup>	1	1	1	3	1	2	9
Xiong <sup>10</sup>	1	0	2	3	1	2	9

- 1) Yes=1, No=0
- 2) Diagnostic system reported=1, Own system /symptoms described/no system/not specified = 0
- 3) Community survey/multiple institutions=2, Inpatient/inpatients and outpatients/case registers=1, Not specified=0
- 4) Administered interview=3, Systematic casenote review=2, Chart diagnosis/case records=1, Not specified=0
- 5) Broadly representative (national or multi-site survey)=2, Small area/not representative (single community, single university)=1, Convenience sampling/ other (primary care sample/treatment group)=0
- 6) Point prevalence (e.g. one month=2, 12-month prevalence=1, Lifetime prevalence=0

## REFERENCIAS

---

1. Hannah Ritchie EO-O, Diana Beltekian, Edouard Mathieu, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Charlie Giattino, and Max Roser. Coronavirus Pandemic (COVID-19). 2021.
2. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network – United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; **69**(30): 9938.
3. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, et al. Persistent Poor Health Post-COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021.
4. Gemelli Against C-P-ACSG. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res* 2020; **32**(8): 1613-20.
5. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; **370**: m3026.
6. Chen Q, Allot A, Lu Z. LitCovid: an open database of COVID-19 literature. *Nucleic Acids Res* 2021; **49**(D1): D1534-D40.
7. Shamseer L, Moher D, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and metaanalysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ* 2015; **350**: g7647.
8. Moher D, Shamseer L, Clarke M, et al. Preferred reporting items for systematic review and metaanalysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015; **4**: 1.
9. Barendregt JJ, Doi SA, Lee YY, Norman RE, Vos T. Meta-analysis of prevalence. *J Epidemiol Community Health* 2013; **67**(11): 974-8.
10. Xiong Q, Xu M, Li J, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a singlecentre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2021; **27**(1): 89-95.
11. Goertz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARSCoV- 2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020; **6**(4).
12. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; **324**(6): 603-5.
13. Alwan NA. Track COVID-19 sickness, not just positive tests and deaths. *Nature* 2020; **584**(7820):170.
14. Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is

common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 2020; **15**(11): e0240784.

15. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Yan H, et al. Fatigue Symptoms During the First Year Following ARDS. *Chest* 2020; **158**(3): 999-1007.

16. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses* 2021; **146**: 110469.

17. Vink M, Vink-Niese A. Could Cognitive Behavioural Therapy Be an Effective Treatment for Long COVID and Post COVID-19 Fatigue Syndrome? Lessons from the Qure Study for Q-Fever Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel)* 2020; **8**(4).

18. Lamprecht B. [Is there a post-COVID syndrome?]. *Pneumologe (Berl)* 2020: 1-4.

19. Pallanti S, Grassi E, Makris N, Gasic GP, Hollander E. Neurocovid-19: A clinical neurosciencebased approach to reduce SARS-CoV-2 related mental health sequelae. *J Psychiatr Res* 2020; **130**: 215-7.

20. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology* 2020; **95**(13): 559-60. 21. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. *Mil Med* 2015; **180**(7): 721-3.

22. Proal A, Marshall T. Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in the Era of the Human Microbiome: Persistent Pathogens Drive Chronic Symptoms by Interfering With Host Metabolism, Gene Expression, and Immunity. *Front Pediatr* 2018; **6**: 373.

23. Kingstone T, Taylor AK, O'Donnell CA, Atherton H, Blane DN, Chew-Graham CA. Finding the 'right' GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID. *BJGP Open* 2020; **4**(5).

24. 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 (Paris)* 2020.

25. Baldini T, Asioli GM, Romoli M, et al. Cerebral venous thrombosis and SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Neurol* 2021.