

Informe del GTM¹ sobre COVID persistente

Fecha: 24 de marzo de 2022

Estructura del informe:

1. ¿Qué es COVID persistente y cómo se manifiesta?
TABLA 1. REPOSITORIO DE NOMBRES SUGERIDOS RELACIONADOS CON COVID PERSISTENTE
TABLA 2. REPOSITORIO DE DEFINICIONES PUBLICADAS/DISPONIBLES DE COVID PERSISTENTE
FIGURA 1. SÍNTOMAS Y SU FRECUENCIA EN CONGLOMERADOS (CLÚSTERS)
2. ¿Cuántas personas con COVID-19 agudo pasan a sufrir COVID persistente?
TABLA 3. VARIANTES PREOCUPANTES (VOC) SEGÚN OMS (JUNIO 2021)
TABLA 4. VARIANTES DE INTERÉS (VOI) SEGÚN OMS (JUNIO 2021)
3. ¿Qué determina si se desarrollará COVID persistente?
TABLA 5. SÍNTOMAS PREDICTIVOS DE CP EN LA OBLACIÓN GENERAL (SUDRE CH, ET AL.)
4. ¿Cómo debemos gestionar COVID Persistente?
5. Recomendaciones de investigación en España sobre COVID persistente
6. Resumen/Conclusiones
9. Referencias

¹ El Grupo de Trabajo Multidisciplinar (GTM) asesora y apoya al Ministerio de Ciencia e Innovación en materias científicas relacionadas con el COVID-19 y sus consecuencias futuras. El [GTM](#) está compuesto por: José M. Ordovás (presidente), Mariano Esteban, Rocío García-Retamero, Beatriz González López-Valcárcel, Alfonso Gordaliza, Marco Inzitari, Pedro Jordano, Itziar de Lecuona, Laura M. Lechuga, Ramón López de Mántaras, José Molero, Agustín Portela, Diego Puga, José Javier Ramasco, Francisco Sánchez-Madrid y Alfonso Valencia. Enric Banda actúa como observador, y María Sol Serrano Alonso como secretaria. Todos los componentes del GTM colaboran de forma desinteresada con el Ministerio de Ciencia e Innovación. Este informe ha sido elaborado por Jose María Ordovás y Francisco Sánchez-Madrid en colaboración con Julio Ancochea, Silvia Guerrero, Lourdes Mateu, Roger Paredes, Pilar Rodríguez Ledo y Joan B. Soriano.

1. ¿Qué es COVID persistente y cómo se manifiesta?

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y su pandemia continúa afectando la sociedad.¹ A finales de la primavera de 2020, cuando se estaba empezando a controlar la primera ola de casos en España y en otros países, se observó algo inusual: algunos pacientes de COVID-19 todavía tenían síntomas semanas después de superar la infección inicial. Se manifestaban problemas como fatiga, disnea, dolor torácico, palpitaciones, síntomas gastrointestinales, confusión mental, ansiedad y depresión, entre más de 50 síntomas posibles asociados.² Estas personas sufren una variedad de síntomas, a menudo debilitantes, después de la infección aguda por SARS-CoV-2, y muchos han estado sufriendolos durante semanas o meses.³ Pero más allá del nombre, lo que se necesita es una definición universal y consensuada de este cuadro de síntomas con sociedades, organismos y pacientes.⁴

Estas evidencias resultaban sorprendentes, dado que algunos de los pacientes con menos síntomas y de menor gravedad inicialmente, tratados solo en Atención Primaria o prácticamente asintomáticos durante la infección aguda, terminaban siendo los más afectados y mostrando mayor sintomatología.³ Muchos pacientes con COVID persistente (CP), individualmente o agrupados en asociaciones como ha ocurrido en España con Long Covid ACTS (Autonomous Communities Together Spain) [Twitter @longcovidspain], LongCovidSOS España, Colectivo COVID-19 Persistente Madrid (@covid_madrid), Asociación Afectados COVID-19 (ASACOVID) y otras, refieren que sus médicos de Atención Primaria inicialmente descartaron y desatendieron estos síntomas, lo que ha agravado su sufrimiento.⁵ Esta situación se reproducía en los casos de niños, con la consiguiente preocupación de sus madres y padres.

La terminología a utilizar para referirse a estos pacientes ha cambiado desde el inicio de la descripción de su dolencia. En este documento se utilizará el término COVID persistente (CP). Actualmente, la OMS recomienda referirse a ella como condición post COVID-19, pues este nombre no atribuye causalidad ni duración, y ya hay códigos específicos ICD-10 (U09) e ICD-11 (RA02) para identificarlos.⁶ Sin embargo, aún no existe consenso en esta terminología, por lo que se usan indistintamente todos los nombres propuestos (**Tabla 1**).

Tabla 1. Repositorio de nombres sugeridos relacionados con COVID persistente

Nombre / Name	Referencia
<i>Condición post-COVID-19 / post COVID-19 condition</i>	CCAES. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Actualización, 28 de octubre 2021 ⁷
<i>Chronic COVID Syndrome / Síndrome COVID crónico</i>	Baig AM. Med Virol. 2020 Oct 23. doi: 10.1002/jmv.26624.
<i>Late sequelae of COVID-19 / Secuelas tardías de COVID-19</i>	CDC website https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/late-sequelae.html [acceso 29 marzo 2021]
<i>Long COVID/ COVID larga</i>	Mahase E. BMJ. 2020 Jul 14;370:m2815
<i>Long COVID/ COVID larga</i>	Perego E, et al. Wellcome Open Research 2020, 5:224; Editorial. The Royal Society
<i>LONG COVID/COVID LARGA</i>	Nature Editorial [Let patients help define long-lasting COVID symptoms] 8 October 2020; Long COVID Forum 9 - 10 December 2020

	from ISARIC/GLOPIDR/LONG COVID Support; Lancet Editorial [Facing up to long COVID] 12 December 2020];
<i>Long haul COVID / COVID de larga duración</i>	Nath A. Long-Haul COVID. Neurology. 2020 Sep 29;95(13):559-560.; Scientific American (By Carolyn Barber on December 29, 2020)];
<i>Long-term COVID-19/ COVID-19 a largo plazo</i>	A special issue of Journal of Clinical Medicine (ISSN 2077-0383)
<i>Post-acute sequelae / Secuelas post-agudas</i>	NIH-National Institutes of Health (USA) https://videocast.nih.gov/watch=38878 [acceso 29 marzo 2021]
<i>Post COVID syndrome / Síndrome post COVID</i>	NHS-National Health Service (UK) https://www.england.nhs.uk/coronavirus/post-covid-syndrome-long-covid/ [acceso 29 marzo 2021]
<i>Post-acute COVID-19/ COVID-19 post aguda</i>	Varios: BMJ, Eur J Phys Rehabil Med, Eur J Intern Med]
<i>Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) / Secuelas post-agudas de SARS-CoV-2</i>	Subbaraman N. US health agency will invest \$1 billion to investigate 'long COVID' Nature. 2021 Mar;591(7850):356. doi: 10.1038/d41586-021-00586-y.

Una lista de definiciones publicadas/disponibles de Condición Post COVID-19 se presenta en la **Tabla 2.**

Tabla 2. Repositorio de definiciones publicadas/disponibles de COVID persistente

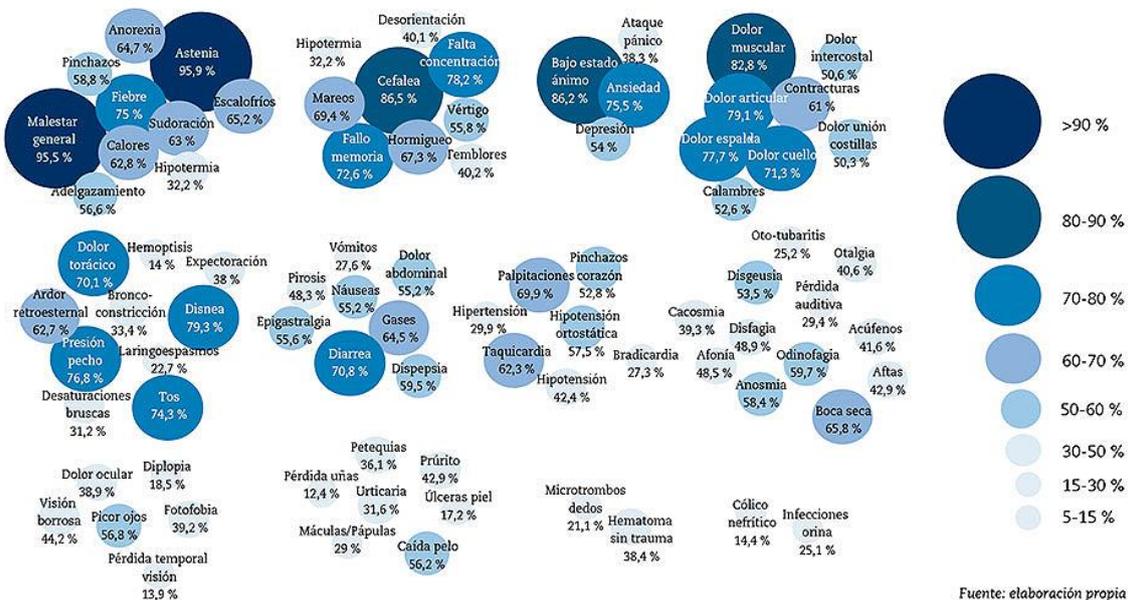
Fuente	Texto
Guía Clínica para la atención COVID Persistente	Complejo sintomático multiorgánico que afecta a aquellos pacientes que han padecido la COVID-19 (con diagnóstico confirmado por pruebas de laboratorio o sin él) y que permanecen con sintomatología tras la considerada fase aguda de la enfermedad pasadas 4 e incluso 12 semanas, persistiendo los síntomas en el tiempo. ⁸
Wellcome	<i>Symptoms persisting beyond four weeks after symptom onset suggestive of COVID-19.</i> ⁹ Síntomas que persisten más de cuatro semanas después de la aparición de síntomas sugestivos de COVID-19.
Lancet	<i>Multiorgan symptoms after COVID-19 are being reported by increasing numbers of patients. They range from cough and shortness of breath, to fatigue, headache, palpitations, chest pain, joint pain, physical limitations, depression, and insomnia, and affect people of varying ages. At the Lancet–Chinese Academy of Medical Sciences conference on Nov 23, Bin Cao presented data (The Lancet) on the longterm consequences of COVID-19 for patients in Wuhan, and warned that dysfunctions and complications could persist in some discharged patients for at least 6 months. So-called long COVID is a burgeoning health concern and action is needed now to address it.</i> ⁵ Síntomas multiorgánicos tras padecer COVID-19 que son expresados por un número creciente de pacientes. Van desde tos y dificultad para respirar hasta fatiga, dolor de cabeza, palpitaciones, dolor en el pecho, dolor en las articulaciones, limitaciones físicas, depresión e insomnio, y afectan a personas de distintas edades. En la conferencia Lancet-Chinese Academy of Medical Sciences d 23 de noviembre de 2020, Bin Cao presentó datos (The Lancet) sobre las consecuencias a largo plazo de COVID-19 para los pacientes en Wuhan, y advirtió que las

	disfunciones y complicaciones podrían persistir en algunos pacientes dados de alta durante al menos 6 meses.
NICE	<p><i>Signs and symptoms that develop during or after an infection consistent with COVID-19, continue for more than 12 weeks and are not explained by an alternative diagnosis.</i>¹⁰</p> <p>Signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, continúan durante más de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo.</p>
Scientific American	<p><i>Individuals whose symptoms persist or develop outside the initial viral infection, but the duration and pathogenesis are unknown.</i>¹¹</p> <p>Individuos cuyos síntomas persisten o se desarrollan fuera de la infección viral inicial, pero se desconoce la duración y la patogenia.</p>
Royal Society	<p><i>The onset of persistent or recurrent episodes of one or more of the following symptoms, within x* weeks of infection with SARS-CoV-2 and continuing for y* weeks or more.</i>²</p> <p>La aparición de episodios persistentes o recurrentes de uno o más de los siguientes síntomas, dentro de las x * semanas posteriores a la infección con SARS-CoV-2 y que continúan durante y * semanas o más.</p>
French Auth. de Santé	<p><i>Three criteria: Having presented with a symptomatic form of Covid-19; presenting with one or more initial symptoms 4 weeks after the start of the disease; and none of these symptoms can be explained by another diagnosis.</i>¹²</p> <p>Tres criterios: haber presentado una forma sintomática de Covid-19; presentando uno o más síntomas iniciales 4 semanas después del inicio de la enfermedad; y ninguno de estos síntomas puede explicarse con otro diagnóstico.</p>
CDC	<p><i>Long COVID: While most persons with COVID-19 recover and return to normal health, some patients can have symptoms that can last for weeks or even months after recovery from acute illness. Even people who are not hospitalized and who have mild illness can experience persistent or late symptoms.</i>¹³</p> <p>COVID prolongado: si bien la mayoría de las personas con COVID-19 se recuperan y retornan a su salud normal, algunos pacientes pueden tener síntomas que pueden durar semanas o incluso meses después de la recuperación de su enfermedad aguda. Incluso las personas que no fueron hospitalizadas y que tuvieron una enfermedad leve pueden experimentar síntomas persistentes o tardíos.</p>
Wikipedia	<p><i>Condition characterized by long-term sequelae—persisting after the typical convalescence period—of coronavirus disease 2019 (COVID-19).</i>¹⁴</p> <p>Condición caracterizada por secuelas a largo plazo, que persisten después del período de convalecencia típico de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).</p>
Nature	<p><i>Post-acute COVID-19 as persistent symptoms and/or delayed or long-term complications of SARS-CoV-2 infection beyond 4 weeks from the onset of symptoms.</i>⁴</p> <p>COVID-19 post-aguda como síntomas persistentes y/o complicaciones tardías o a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 más allá de las 4 semanas desde el inicio de los síntomas.</p>

Muy recientemente la **OMS** ha establecido una **definición clínica de COVID persistente** por consenso Delphi internacional, junto con pacientes, sus representantes y expertos de los cinco continentes. A saber: COVID persistente es la condición que ocurre en individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, generalmente 3 meses después del inicio, con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo. Los síntomas comunes incluyen, entre otros, fatiga, dificultad para respirar y disfunción cognitiva, y generalmente tienen un impacto en el funcionamiento diario. Los síntomas pueden ser de nueva aparición después de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o persistir desde la enfermedad inicial. Los síntomas también pueden fluctuar o recaer con el tiempo¹⁵.

Existen numerosas listas de síntomas/cuadros específicos incluidos dentro del concepto de CP, con su frecuencia relativa en la población general y subpoblaciones específicas. Información más precisa será proporcionada por revisiones sistemáticas y meta-análisis en marcha. Como ejemplo se muestra la **Figura 1** (creada por los autores de la referencia 16)¹⁶.

Figura 1. Mapa de síntomas persistentes y frecuencia de presentación



Uno de los síntomas más estudiados y de mayor impacto en la salud pública dada su alta prevalencia en la población es el de las complicaciones cardiovasculares. Estas son comunes durante el periodo agudo del COVID-19, pero no habían sido bien caracterizadas en la COVID-19 persistente hasta muy recientemente en un trabajo publicado en Nature Medicine por Xie y col.¹⁷. Estos investigadores utilizaron las bases de datos del Departamento de Asuntos de Veteranos de EE. UU. para crear una cohorte de 153.760 casos con COVID-19 y de 11.497.058 controles para estimar los riesgos de eventos cardiovasculares incidentes. Los resultados demostraron que, pasados los primeros 30 días después de la infección, las personas con COVID-19 tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular incidente (i.e., trastornos cerebrovasculares, arritmias, cardiopatía isquémica y no isquémica, pericarditis, miocarditis, insuficiencia cardíaca y enfermedad tromboembólica). De especial interés es el hallazgo de que el riesgo aumentado se manifestó incluso entre las personas que no fueron hospitalizadas durante la fase aguda de la infección y aumentaron de forma gradual según la gravedad de la fase aguda (no hospitalizados, hospitalizados e ingresados en cuidados intensivos). Estos resultados proporcionan evidencia de que el riesgo de enfermedad cardiovascular en sobrevivientes de COVID-19 agudo son elevados y de que la monitorización de la salud cardiovascular debe llevarse a cabo especialmente entre aquellos que han padecido la COVID-19.

2. ¿Cuántas personas con COVID-19 agudo pasan a sufrir COVID persistente?

Las estimaciones de cuántas personas desarrollan CP varían. Parece afectar a más adultos de mediana edad que a ancianos, pero hasta el momento nadie sabe con certeza ni por qué ocurre ni a quién es más probable que afecte, y con **452.201.564 casos** y **6.029.852** de muertes en todo el mundo hasta la fecha **[13/03/2022]**, las personas en riesgo aumentan.¹⁸ Estimaciones recientes del IHME de la Universidad de Washington en Seattle, incrementan estas cifras sustancialmente.¹⁹

En España, el Ministerio de Sanidad actualiza las cifras de individuos afectados por COVID diariamente²⁰, y en su último informe completo del 22 de diciembre de 2021²¹ aparece amplia y detallada información, distribuida entre CCAA. El eCDC informa de 11.184.426 casos y 100.762 muertes por COVID-19 en España hasta el 10 de marzo 2022.²² Las estimaciones del IHME indican que el 6,8% (1,3%-12,4%) de todas las infecciones SARS-CoV-2 y el 15,2% (2,8%-27,6%) de pacientes con infección sintomática desarrollan CP.²³

En ausencia de un registro nacional de pacientes con CP, y de una visión completa de la historia natural de la infección y su resolución, y considerando que un 10% de supervivientes de COVID-19 desarrollan posteriormente CP, puede estimarse que **más de 1 millón de personas en España pueden desarrollar CP**. En la actualidad este registro llamado Regicovid-AP está en proceso²⁴

Algunas de las nuevas variantes de SARS-CoV-2,²⁵ como Delta y Omicron, preocupan especialmente por asociarse a una tendencia a mayor transmisibilidad.

Tabla 3. Variantes preocupantes (VOC) según OMS (diciembre 2021)

WHO label	Pango lineage*	GISAID clade	Nextstrain clade	Additional amino acid changes monitored*	Earliest documented samples	Date of designation
Alpha	B.1.1.7	GRY	20I (V1)	+S:484K +S:452R	United Kingdom, Sep-2020	18-Dec-2020
Beta	B.1.351	GH/501Y.V2	20H (V2)	+S:L18F	South Africa, May-2020	18-Dec-2020
Gamma	P.1	GR/501Y.V3	20J (V3)	+S:681H	Brazil, Nov-2020	11-Jan-2021
Delta	B.1.617.2	G/478K.V1	21A, 21I, 21J	+S:417N +S:484K	India, Oct-2020	VOI: 4-Apr-2021 VOC: 11-May-2021
Omicron*	B.1.1.529	GRA	21K, 21L 21M	+R346K	Multiple countries, Nov-2021	VUM: 24-Nov-2021 VOC: 26-Nov-2021

Tabla 4. Variantes de interés (VOI) según OMS (diciembre 2021)

WHO label	Pango lineage*	GISAID clade	Nextstrain clade	Earliest documented samples	Date of designation
Lambda	C.37	GR/452Q.V1	21G	Peru, Dec-2020	14-Jun-2021
Mu	B.1.621	GH	21H	Colombia, Jan 2021	30-Aug-2021

A fecha de cierre del presente informe, con una sexta ola rampante y tasas de infección diarias de récord, Ómicron se está haciendo la variante predominante en Europa y también en España; su impacto en CP añade aún más incertidumbre a proyecciones futuras, incluso a corto plazo.²⁶

3. ¿Qué determina si se desarrollará COVID persistente?

Existen muchas especulaciones, pero pocas investigaciones analíticas sobre factores de riesgo de desarrollar CP.²⁷ Hasta la fecha, los candidatos más probables son:

1. Edad de 30-50 años
2. Mujer
3. Padecer más de tres síntomas en la infección aguda

Respecto a síntomas específicos, Sudre CH, et al²⁷. sugieren los siguientes (Tabla 5):

Tabla 5. Síntomas predictivos de CP en la población general (Sudre CH, et al.)²⁷

Síntomas	Prevalencia	Razón de Probabilidades (OR)
Fatiga	97.7	2,83
Cefalea	91.2	2,62
Disnea	(no consta)	2,36
Afonía, voz ronca	(no consta)	2,33
Mialgia	(no consta)	2,22

En adultos mayores de 70 años, la pérdida del olfato (que es menos común) fue el más predictivo de CP/LC con una OR = 7,35, por delante de la fiebre OR = 5,51 y de la voz ronca OR = 4,03.

Sin embargo, la información obtenida procede de muestras sesgadas y fuentes no estándar (sin cegamiento, redes sociales, apps, ...) por lo que es probable que éste y otros conceptos alrededor de la Condición Post COVID-19 deban actualizarse y corregirse.

El SARS-CoV-2 no es el primer virus que causa síntomas duraderos ni nuevos síndromes asociados.²⁸ Brotes virales epidémicos anteriores como los provocados por Zika, Chikungunya, SARS y MERS, y antes la gripe de 1918, dejaron a muchas personas debilitadas durante meses, a veces años. En estos pacientes, el virus no está vivo ni activo, pero estas personas sufren síntomas persistentes.

Respecto a mecanismos causantes, se han postulado varios:

Exceso de inflamación: Es el candidato principal, pues se observan niveles altos y anómalos de inflamación en muchos pacientes durante la fase aguda. En un reciente trabajo publicado por el ISCIII se ha identificado la persistencia de una hiper-repuesta inmune citotóxica persistente²⁹ quedando por aclararse los diferentes mecanismos de desregulación de la respuesta inmune, sea por exceso y/o por defecto.”

Respuesta autoinmune: En pacientes con CP se han encontrado elevado número de autoanticuerpos. Y ciertas enfermedades autoinmunes, como el lupus y la artritis reumatoide, comúnmente causan fatiga y problemas digestivos.

Persistencia viral: Aunque en la mayoría de infecciones agudas el SARS-CoV-2 deja de detectarse tras 1-3 semanas después del inicio de síntomas, se han observado reservorios intestinales meses después de la infección aguda,³⁰⁻³⁴ y se ha descrito el hallazgo de proteína viral hasta 15 meses después en pacientes con CP.³⁵

Alteraciones del sistema nervioso: La desautonomía, que se refiere a una desregulación del sistema nervioso autónomo, afecta el flujo sanguíneo incluido el cerebral, por lo que puede causar fatiga, dolores de cabeza, confusión mental e intolerancia al ejercicio. Se objetiva un cuadro de hiperactivación noradrenérgica que podría ser secundario al desajuste del sistema nervioso autónomo.

Coágulos de sangre y daño vascular: Muchos pacientes tienen niveles elevados de Dímero-D en la sangre, y con la anti-coagulación profiláctica mejoran. Autopsias de personas que murieron de COVID-19 encontraron coágulos generalizados.

Respuesta de acondicionamiento psicológico: En algunos casos, se observan síntomas compatibles con Síndrome de Estrés Postraumático.

En definitiva, parece que múltiples mecanismos, a veces en el mismo paciente, pueden producir similares cuadros clínicos de CP. Ya que parece ser un problema multisistémico, se requiere de una valoración integral y por diferentes especialidades.

4. ¿Cómo debemos gestionar COVID persistente?

¿Cómo tratar a estos pacientes CP? Muchos necesitan ser atendidos por varios especialistas, desde internistas, neumólogos hasta cardiólogos, gastroenterólogos, y por supuesto en Atención

Primaria.³⁶⁻³⁸ Tras resonancias, tomografías, analíticas y otras pruebas diagnósticas, el objetivo del tratamiento debe ser identificar problemas subyacentes, controlar los síntomas y mejorar su capacidad funcional.

Recientemente, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) en representación de colectivos de pacientes y otras sociedades científicas (52 a día de hoy) presentó un extenso documento colaborativo, **la Guía Clínica Para La Atención Al Paciente Long Covid/Covid Persistente**.⁸ Este documento será sometido a actualizaciones periódicas en función del avance del conocimiento sobre el tema. En esta guía se plantea una asistencia compartida del paciente gestionada desde Atención Primaria para así poder llevar a cabo un correcto seguimiento longitudinal de cada caso, además de que se organicen equipos multidisciplinares y de expertos gestores de los casos de CP.

5. Recomendaciones de investigación en España sobre COVID persistente

Existe a nivel internacional un gran interés en fomentar investigaciones relacionadas con COVID persistente. Por ejemplo, los Institutos Nacionales de Salud de EEUU (NIH) lanzaron la iniciativa RECOVER y han dedicado 470 millones de dólares para crear una población de estudio nacional de diversos voluntarios de investigación y apoyar estudios a gran escala sobre los efectos a largo plazo de COVID-19.

Durante el mes de septiembre 2021 el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) junto con los CIBER de respiratorio (CIBERES) y de salud pública (CIBERESP), presentó CIBERPOSTCOVID, un ambicioso proyecto al Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud con la finalidad de mejorar el diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación de los pacientes que han superado el coronavirus. En concreto, el estudio CIBERPOSTCOVID tiene como objetivo definir con precisión la enfermedad y establecer un consenso diagnóstico que se pondrá en común con otras entidades de fuera de España para buscar un acuerdo internacional.

Los objetivos generales de la investigación sobre COVID persistente deberían incluir investigaciones para responder a las siguientes preguntas:

- ¿Cuántas personas en la población española continúan teniendo síntomas de COVID-19, o incluso desarrollan nuevos síntomas, después de una infección aguda por SARS-CoV-2?
- ¿Cuál es la causa/s etiológica de la enfermedad?
- ¿Posibles tratamientos?
- ¿Qué hace que algunas personas sean vulnerables, pero otras no?
- Para aquellos pacientes que no se recuperan por completo:
 - ¿cuál es la incidencia, prevalencia, la historia natural, el espectro clínico y la biología subyacente de esta afección?
 - ¿Existen fenotipos distintos de pacientes que tienen síntomas prolongados u otras secuelas?
 - ¿Existe perspectiva de género en cuanto a la predisposición?
 - ¿Cuál es la causa biológica subyacente de estos síntomas prolongados?
 - ¿Existe una base común de la enfermedad?
- Mantienen estas personas
 - Replicación residual activa en órganos específicos (¿enfermedad infecciosa)?
 - Autoinmunidad/autoinflamación inducida secundaria (¿enfermedad por desregulación inmune)?
 - Rasgos psicopatológicos características de agrupación (¿enfermedad mental)?

- ¿La infección por SARS-CoV-2 inicia o promueve la patogénesis de afecciones o hallazgos que evolucionan con el tiempo para causar disfunción orgánica o aumentar el riesgo de desarrollar otras enfermedades, como trastornos cardíacos o cerebrales crónicos?
- Realizar estudios con vacunas en sujetos afectados por CP para saber bien el grado de eficacia de éstas y saber qué pronóstico tienen sobre la afectación.

La investigación propuesta sería facilitada por la creación de una nueva cohorte, o más eficientemente, la integración de cohortes existentes a este propósito, para seguir el proceso de recuperación de pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 en poblaciones de adultos y niños, junto con controles apropiados. Se haría énfasis en la utilización de estrategias de salud digitales y móviles para el reclutamiento de participantes, la recopilación de datos y el seguimiento.

6. Resumen/conclusiones

Considerando las estimaciones del IHME que indican que el 6,8% (1,3%-12,4%) de todas las infecciones SARS-CoV-2 y el 15,2% (2,8%-27,6%) de pacientes con infección sintomática desarrollan CP, y en ausencia de un registro nacional de pacientes con CP, y de una visión completa de la historia natural de la infección y su resolución, puede estimarse que más de 300 mil y hasta 800 mil personas en España pueden desarrollar CP. La mayoría serían mujeres de entre 30 y 50 años que tuvieron una infección aguda leve o paucisintomática, aunque puede afectar a otros colectivos.

La COVID persistente es un nuevo desafío por un virus también nuevo. Es posible que los estudios que se están llevando a cabo pronto proporcionen algunas respuestas. Si se contrae COVID-19, los pacientes deberían tener un tiempo suficiente para la recuperación antes de volver a su actividad habitual. Sabemos tanto por las infecciones por Zika, Chikungunya, SARS, o MERS, como por los pacientes con síndrome de fatiga crónica (actualmente llamado síndrome de intolerancia sistémica al ejercicio) que, si se presiona demasiado, se experimenta una recidiva y la recuperación es más lenta de lo esperado. La buena noticia es que, a partir de los seis meses, hay una mejora gradual en la mayoría de series de pacientes, incluidos aquellos que estuvieron ingresados en la UCI.⁴⁰ Sin embargo, existen pacientes de la primera ola (marzo 2020) que llevan ya 16 meses sin mejoría. Por lo tanto es esencial realizar una asistencia compartida entre diferentes niveles asistenciales que participen en la atención a los pacientes con CP, situando en el centro al paciente y vertebrada desde la Atención Primaria y apoyada de forma integrada por especialistas (e.j., internistas, neumólogos, cardiólogos, reumatólogos, pediatras, psiquiatras, neurólogos, digestólogos) y otros profesionales (e.j., enfermeros, psicólogos, logopedas, fisioterapeutas, trabajadores sociales) y representantes de los pacientes⁸. Así mismo es imprescindible una mayor investigación científica dirigida a entender los mecanismos moleculares y fisiopatológicos de CP.

9. Referencias

1. Fontanet A, Autran B, Lina B, Kieny MP, Karim SSA, Sridhar D. SARS-CoV-2 variants and ending the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2021 Feb 11:S0140-6736(21)00370-6. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00370-6. PMID: 33581803.
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8. PMID: 34373540; PMCID: PMC8352980.
3. Norton A, Olliaro P, Sigfrid L, Carson G, Hastie C, Kaushic C, Boily-Larouche G, Suett JC, O'Hara M; ISARIC and GloPID-R Long COVID Forum Working Group. Long COVID: tackling a multifaceted condition requires a multidisciplinary approach. *Lancet Infect Dis*. 2021 Feb 3:S1473-3099(21)00043-8. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00043-8.
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Urie I N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753937.
5. The Lancet. Facing up to long COVID. *Lancet*. 2020 Dec 12;396(10266):1861. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32662-3. PMID: 33308453.
6. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Disponible en: <https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak> [acceso el 26 diciembre 2021].
7. https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211028_CLINICA.pdf. EN
8. Guía Clínica Para La Atención Al Paciente Long Covid/Covid Persistente. Disponible en: https://www.semg.es/images/2021/Documentos/GUIA_CLINICA_COVID_Persistent_20210501_version_final.pdf [acceso el 26 diciembre 2021].
9. Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Jóhannesson B, Pope R, Alwan NA. Why the Patient-Made Term 'Long Covid' is needed. *Wellcome Open Research*. 2020, 5:224.]
10. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published: 18 December 2020 Last updated: 11 November 2021 [acceso 26 diciembre 2021].
11. Scientific American (By Carolyn Barber on December 29, 2020) <https://www.scientificamerican.com/article/the-problem-of-long-haul-covid/?print=true> [acceso 26 diciembre 2021].

12. The French Haute Autorité de Santé, 2021. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3165982/fr/coronavirus-covid-19
13. Post-COVID Conditions. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Flong-term-effects.html Updated Sept. 16, 2021 (accessed 26 diciembre 2021).
14. Long COVID From Wikipedia, the free encyclopedia. Available at: https://en.wikipedia.org/wiki/Long_COVID [accessed on December 26, 2021].
15. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition [A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus](#). Lancet Infect Dis. 2021 Dec 21:S1473-3099(21)00703-9. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. Online ahead of print. PMID: 34951953
16. Pilar Rodríguez Ledo, Lorenzo Armenteros del Olmo, Esther Rodríguez Rodríguez, Felipe Gómez Acebo, en representación de Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y colectivo Long Covid ACTS. Descripción de los 201 síntomas de la afectación multiorgánica producida en los pacientes afectados por la COVID-19 persistente [Med Gen Fam v10n2](#), <https://mgyf.org/descripcion-de-201-sintomas-de-afectacion-multiorganica-producida-en-pacientes-afectados-por-covid-19-persistente/>
17. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat Med. 2022 Feb 7. doi: 10.1038/s41591-022-01689-3. Epub ahead of print. PMID: 35132265
18. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponible en: <https://covid19.who.int/> [acceso el 13 de marzo 2022].
19. IHME COVID-19 Projections. Disponible en: <https://covid19.healthdata.org/spain> [acceso el 26 diciembre 2021].
20. COVID-19 en España. Disponible en: <https://cnecovid.isciii.es/covid19/> [acceso el 26 diciembre 2021].
21. Informe no 110. Situación de COVID-19 en España. 22 de Diciembre 2021. Disponible en: <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/INFORMES/Informes%20COVID-19/INFORMES%20COVID-19%202021/Informe%20nº%20110%20Situación%20de%20COVID-19%20en%20España%20a%2022%20de%20diciembre%20de%202021.pdf>
22. <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea>
23. GBD Long COVID Collaborators. Surviving COVID-19: a global systematic analysis of long COVID disability in 2020 (submitted).
24. <https://www.redaccionmedica.com/secciones/medicina-familiar-y-comunitaria/primaria-crea-un-registro-para-identificar-factores-geneticos-en-long-covid-2985>
25. <https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global> [acceso 26 diciembre, 2021]

26. Callaway E, Ledford H. How bad is Omicron? What scientists know so far. *Nature*. 2021 Dec;600(7888):197-199. doi: 10.1038/d41586-021-03614-z. PMID: 34857948
27. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso M, May A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan EL, Menni C, Williams FMK, Franks PW, Chan AT, Wolf J, Ourselin S, Spector T, Steves CJ. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y. Epub 2021 Mar 10. Erratum in: *Nat Med*. 2021 Jun;27(6):1116. PMID: 33692530; PMCID: PMC7611399.
28. Honigsbaum M, Krishnan L. Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. *Lancet*. 2020 Oct 31;396(10260):1389-1391. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32134-6. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33058777 PMCID: PMC7550169 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32134-6.
29. Galán M, Vigón L, Fuertes D, Murciano-Antón MA, Casado G, Domínguez-Mateos S, Mateos E, Ramos-Martín F, Planelles V, Torres M, Rodríguez-Mora S. Persistent overactive cytotoxic immune response in a Spanish cohort of individuals with Long-COVID: Identification of diagnostic biomarkers. *Frontiers in Immunology*.:1129.
30. Guerrero-Caballero S, Bilbao-Fernández S. Persistencia del virus SARS-CoV-2 como causa etiológica de la sintomatología de larga duración en pacientes con COVID-19 persistente - Medicina General y de Familia (mgyf.org) *Med Gen Fam* 2021 v10n2. Disponible en: <http://mgyf.org/persistencia-virus-sars-cov-2-causa-etologica-sintomatologia-larga-duracion-en-pacientes-con-covid-19-persistente/> [acceso el 5 de julio 2021].
31. Liu J, Xiao Y, Shen Y, Shi C, Chen Y, Shi P, et al. Detection of SARS-CoV-2 by RT-PCR in anal from patients who have recovered from coronavirus disease 2019. *J Med Virol* [Internet]. 2020;92(10):1769–71. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jmv.25875>
32. Segura PS, Lázaro YA, Tapia SM, Cabrera T, José J, Domingo S. Afectación del aparato digestivo en la covid-19. Una revisión sobre el tema. *Gastroenterol y Hepatol* www.elsevier.es/gastroenterologia [Internet]. 2020;43(8):464–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S021057052030220X?via%3Dihub>
33. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JC, Muecksch F, Shlomo F, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *bioRxiv* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.11.03.367391v2>
34. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci* [Internet]. 2021;24(2):168–75. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41593-020-00758-5>
35. Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Rodrigues H, Hall E, Herrera M, Parikh P, Guevara-Coto J, Triche TJ, Scott P, Hekmati S, Maglinte D, Chang X, Mora-Rodríguez RA, Mora J. Persistence of SARS-CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Front Immunol*. 2022 Jan 10;12:746021. doi: 10.3389/fimmu.2021.746021. PMID: 35082777; PMCID: PMC8784688.

36. Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM. Pneumology in the Days of COVID-19. Arch Bronconeumol. 2020 Jul;56 Suppl 2:1-2. doi: 10.1016/j.arbres.2020.05.017. Epub 2020 May 31. PMID: 32586707.
37. Casan Clarà P, Martínez González C. Post COVID-19 pneumology. Arch Bronconeumol. 2020 Jul;56 Suppl 2:3-4. doi: 10.1016/j.arbres.2020.05.009. Epub 2020 Jun 18. PMID: 32564946.
38. Soriano JB, Waterer G, Peñalvo JL, Rello J. Nefer, Sinuhe and clinical research assessing post-COVID-19 syndrome. Eur Respir J. 2021 Jan 8:2004423. doi: 10.1183/13993003.04423-2020. Online ahead of print. PMID: 33380509.
39. Muller JE, Nathan DG. COVID-19, nuclear war, and global warming: lessons for our vulnerable world. Lancet. 2020 Jun 27;395(10242):1967-1968. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31379-9. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32539935.
40. Torres A, Arguimbau M, Bermejo-Martín J, Campo R, Ceccato A, Fernandez-Barat L, Ferrer R, Jarillo N, Lorente-Balanza JÁ, Menéndez R, Motos A, Muñoz J, Peñuelas Rodríguez Ó, Pérez R, Riera J, Rodríguez A, Sánchez M, Barbe F. CIBERESUCICOVID: un proyecto estratégico para una mejor comprensión y manejo clínico de la COVID-19 en pacientes críticos [CIBERESUCICOVID: A strategic project for a better understanding and clinical management of COVID-19 in critical patients]. Arch Bronconeumol. 2021 Apr;57:1-2. Spanish. doi: 10.1016/j.arbres.2020.10.021. Epub 2020 Nov 11. PMID: 34629623;

