



## Revisión

# El fenómeno del COVID persistente: una revisión

*The persistent COVID phenomenon: a review*

Cristian Álvarez<sup>a,1</sup> , Wilmer Quintanilla<sup>a</sup> , Jelssy Álvarez-Tejada<sup>b</sup> , Nancy García<sup>a</sup> 

<sup>a</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica Centroamericana, UNITEC, Tegucigalpa, Honduras

<sup>b</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de Honduras, UNAH, Tegucigalpa, Honduras

### Historia del artículo:

Recibido: 12 agosto 2022

Revisado: 4 septiembre 2022

Aceptado: 23 noviembre 2022

Publicado: 8 diciembre 2022

### Palabras clave

COVID-19

COVID persistente

SARS-CoV-2

Síndrome Post-COVID agudo

### Keywords

COVID-19

Long COVID

SARS-CoV-2

Post-acute COVID syndrome

**RESUMEN. Introducción.** La condición post COVID-19 o COVID persistente es la enfermedad que ocurre en las personas que tienen historia de infección por el virus SARS-CoV-2; que persisten con síntomas y efectos a 3 meses de haber tenido la enfermedad y que duran al menos dos meses **Métodos.** Para efectos de este estudio, se realizó una revisión de la literatura disponible en distintos buscadores científicos (Pubmed, Medline, Scopus, Google Scholar), y página web de la Organización Mundial de la Salud, en el periodo entre junio a agosto de 2022. Para ser considerados, los artículos analizados debían estar publicados en revistas indexadas. **Desarrollo.** Existe evidencia que hasta 1 en 5 pacientes COVID-19 pueden sufrir de COVID persistente. Se han reportado aparición de síndromes post COVID-19 afectando diferentes sistemas del cuerpo. Debe sospecharse en todos los pacientes con síntomas persistentes sin ninguna otra explicación. No existe un tratamiento específico hasta el momento, cada caso debe ser abordado por un equipo multidisciplinario. **Conclusión.** El COVID persistente es un mal frecuente en pacientes post COVID-19, que se debe detectar y tratar con diligencia. Se necesitan más estudios a nivel mundial para desarrollar datos confiables y guías de tratamiento.

**ABSTRACT. Introduction.** Post-COVID-19 condition or long COVID is the disease that occurs in people who have a history of infection by the SARS-CoV-2 virus; that persists beyond 3 months, with symptoms and affections that last at least two months. **Methods.** For purpose of this study, a review was carried out with available information in multiple search engines (Pubmed, Medline, Scopus, Scholar Google) and the World Health Organization's web site, from June to August 2022. To be considered, the analyzed articles had to be published in indexed journals. **Discussion.** Evidence indicates that up to 1 in 5 COVID-19 patients may suffer from long COVID. Reports indicate the presence of different post-COVID-19 syndromes affecting different systems of the body. It must be suspected in all patients who have persistent symptoms with no other explanation. There is no specific treatment up till now, every case must be handled by a multidisciplinary team. **Conclusion.** Long COVID is a frequent disease in post-COVID-19 patients, that must be detected and treated with diligence. There is a need for more studies globally to develop reliable data and treatment guidelines.

## 1. Introducción

La epidemia del COVID-19 fue declarada como tal por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo 2020 (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2022). Dos años después, seguimos siendo testigos de las repercusiones de la infección por el virus SARS-CoV-2. La gran mayoría de personas afectadas por esta enfermedad se recupera completamente, pero existe evidencia actual que hasta un 10-20% de los afectados experimentan efectos a mediano y largo plazo posterior a recuperarse de la enfermedad inicial. Estos efectos en conjunto se conocen como condición post-COVID-19 o COVID

persistente (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021).

Como definición se le conoce a la condición post-COVID-19 o COVID persistente a la enfermedad que ocurre en las personas que tienen historia de un caso probable o confirmado de infección por el virus SARS-CoV-2. Generalmente el COVID persistente inicia dentro de 3 meses de los síntomas iniciales y persiste con síntomas y efectos que duran al menos dos meses. Estos síntomas y efectos no pueden ser explicados por un diagnóstico alterno (OMS, 2021).

Existen otras definiciones. Por ejemplo, la guía producida por el National Institute of Healthcare Excellence (NICE) de Reino Unido, cuenta con dos

<sup>1</sup> Autor correspondiente: [cristianalvarez@unitec.edu](mailto:cristianalvarez@unitec.edu), Universidad Tecnológica Centroamericana, Campus Tegucigalpa

Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5377/innovare.v11i3.15358>

© 2022 Autores. Este es un artículo de acceso abierto publicado por UNITEC bajo la licencia <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>

definiciones del COVID persistente o COVID post agudo como ellos también le denominan: (1) COVID-19 que sigue siendo sintomático 4 a 12 semanas después del inicio de los síntomas y (2) síndrome post-COVID-19 a las personas que aun presentan síntomas más de 12 semanas posterior al inicio de los mismos (Venkatesan, 2021).

El Centers for Disease Control and Prevention (CDC) define el COVID-19 persistente como un ancho rango de problemas de salud nuevos, retornantes o en curso que las personas experimentan posterior a tener una infección con el virus que causa el COVID-19 y puede ser detectado 4 semanas posterior a la infección inicial (Centers for Disease Control and Prevention [CDC], 2022).

Existen expertos que temen que este mal es una nueva emergencia, e intentan investigar que podría estar causando este fenómeno. Las principales teorías son diminutos coágulos sanguíneos, persistencia del virus dentro del organismo de los afectados, o una reacción desmedida del sistema inmune ante la infección (Couzin-Frankel, 2022). Estas teorías impulsadas por estudios científicos, los cuales han encontrado micro coágulos resistentes a fibrinólisis en pacientes con COVID-19 aguda y COVID persistente (Pretorius et al., 2021). Otros estudios han concluido la presencia del virus en sitios anatómicos hasta 230 días después de los síntomas iniciales (Chertow et al., 2021). Por último, existen reportes de disfunciones en el sistema inmune de los afectados por COVID-19 hasta 8 meses después de la infección inicial (Phetsouphanh et al., 2022).

La situación actual del COVID persistente motivó a realizar esta revisión bibliográfica, la cual incluyó aspectos importantes sobre esta enfermedad, algunos de los síndromes asociados a ella, su diagnóstico y tratamiento.

## 2. Métodos

### 2.1. Estrategia de búsqueda y criterios de selección

Se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes buscadores científicos (Pubmed, Medline, Scopus, Google Scholar) y la página web de la OMS de junio a agosto de 2022. Las siguientes referencias fueron buscadas sobre el tema de interés: la pandemia del COVID-19, el COVID persistente y condiciones post-COVID-19. Las palabras claves utilizadas fueron: "COVID-19", "coronavirus", "SARS-CoV-2", "condiciones post-COVID-19", "COVID persistente", "secuelas post-COVID". Se revisaron artículos relevantes al tema, en inglés y español, procedentes de países de Asia, Europa, Norteamérica y Latinoamérica.

Las discusiones entre autores se llevaron a cabo por vía electrónica. No se solicitó la aprobación de un comité de ética, ya que no existe participación por sujetos de estudio humanos o animales y los datos recopilados eran de

dominio público. Se encontraron 67 artículos de los cuales 43 tenían información relevante y fueron incluidos en esta revisión: 15 revisiones de literatura, 17 artículos originales, 6 revisiones sistemáticas, 5 guías publicadas por sociedades científicas. Para ser considerados dentro de la revisión bibliográfica, los artículos debían estar publicados en revistas indexadas, e incluir información sobre las enfermedades asociadas a COVID-19, o factores asociados al desarrollar secuelas posteriores a la enfermedad, su diagnóstico y tratamiento.

## 3. Desarrollo

A continuación, se detallan los hallazgos de la presente revisión. Se organizó en los subtemas de epidemiología, factores de riesgo para esta enfermedad, síndromes asociados, cuadro clínico y diagnóstico, terminando con medidas terapéuticas y tratamientos en estudio. Dado a que existen relativamente pocos datos hasta el momento y son escasos los protocolos del tema, se intentó dar un enfoque amplio y organizar los hallazgos pertinentes de autores alrededor del mundo.

### 3.1. Epidemiología

Han existido previos intentos de cuantificar el número de personas con COVID persistente mediante diferentes métodos, incluyendo estudios nacionales y estudios dirigidos por pacientes. Las diferencias de metodología y tiempo de observación han hecho difícil comparar resultados. Por lo tanto, se tiene a la COVID persistente como una enfermedad heterogénea con una prevalencia dudosa, a pesar de la alta cantidad de pacientes que manifiesta síntomas persistentes (Michelen et al., 2021).

Esto no es algo nuevo. En un estudio realizado en Italia, en el cual se dio seguimiento a 143 pacientes COVID-19 durante los inicios de la pandemia en 2020, se encontró que el 87% de los pacientes que se recuperaban del cuadro agudo de COVID-19 persistían con al menos un síntoma, siendo los principales disnea y fatiga (Carfi et al., 2020).

La última encuesta desarrollada en junio 2022 por el CDC y otras entidades del gobierno de Estados Unidos (EE.UU.), se encontró que 1 de cada 5 personas en la población estadounidense que ha tenido COVID-19 en el pasado refiere tener síntomas de COVID persistente. También, se documentó que es más común en adultos jóvenes, mujeres, e hispanos (National Center for Health Statistics, 2022).

En una encuesta poblacional realizada en Reino Unido en junio de 2022, se reportó que al menos 2 millones de personas (3% de la población del Reino Unido) experimentó COVID persistente. Se presentó en ese reporte que el COVID persistente es más común en adultos de 35-69 años, mujeres, trabajadores sociales, personal de salud, y personal de educación (Office for National Statistics, 2022).

En Honduras hasta el momento existen un total de 429,848 casos confirmados, con 282,042 casos activos, 132,498 recuperados y 10,912 fallecidos por COVID-19 (Biblioteca Virtual en Salud de Honduras [BVS], 2022). Lastimosamente, no hay datos sobre COVID persistente de la población hondureña.

### 3.2. Síndromes asociados al COVID persistente

Algunos pacientes sobrevivientes de la infección por SARS-CoV-2 reportó la aparición de síntomas debilitantes persistentes, los cuales pueden ser considerados parte de las secuelas post agudas del síndrome agudo respiratorio de la infección de coronavirus 2 (o PASC por sus siglas en inglés). Los síntomas debilitantes que estos pacientes reportó tienen similitud con la encefalomielitis mialgia / síndrome de fatiga crónica o ME/CFS por sus siglas en inglés (Myalgic encephalomyelitis / Chronic fatigue syndrome) (Rasa et al., 2018).

ME/CFS se describe como un desorden multisistémico prolongado que afecta al 0.5% - 2.5% de la población mundial y produce síntomas de fatiga profunda generalizada, malestar después de hacer esfuerzo físico, sueño no reparador, cefaleas recurrentes, déficits cognitivos, e intolerancia ortostática que han prevaído por los últimos 6 meses (Poenaru et al., 2021). La patogenia de la enfermedad es muy controversial y no es clara todavía. Existen 25 criterios diagnósticos propuestos actualmente. El criterio más reciente publicado en 2015 por el Instituto de Medicina señala que los síntomas principales que presenta un paciente con ME/CFS son: fatiga generalizada, malestar después de esfuerzo físico, problemas cognitivos, disrupción del sueño, e intolerancia ortostática (Poenaru et al., 2021).

Muchos estudios observacionales han descrito síntomas persistentes de COVID-19 agudo, con duración de 3 semanas hasta 4 meses, en algunos casos. Se ha reportado casos de pacientes experimentando fatiga profunda generalizada y problemas cognitivos desencadenados tras estrés o esfuerzo físico realizado, sugiriendo la posible relación de COVID-19 como un desencadenante de ME/CFS. Un estudio cohorte de pacientes post-COVID-19 reportó el 27% de los participantes manifestaron síntomas similares a ME/CFS según la "ME International Consensus Criteria" como fatiga, disrupción del sueño, dolores, cambios de ánimo, molestias cognitivas prolongados hasta un periodo de 6 meses después de la recuperación de la infección inicial por SARS-CoV-2 (Mantovani et al., 2021).

Paul et al. (2021) describieron que las anomalías redox que ocurren en la COVID-19 están presentes de igual manera en el ME/CFS, atribuyendo la posible relación entre estas a ser secundarias a la infección por SARS-CoV-2. Asimismo, la literatura indica la presencia de disfunción mitocondrial y rutas de estrés oxidativo como posibles procesos fisiopatológicos causantes del

síndrome, los cuales se han encontrado presentes en pacientes con COVID persistente, sugiriendo la relación entre ambos desordenes (Qanneta, 2022). Otros autores han correlacionado la comunalidad de la fisiopatología de ME/CFS y COVID-19 persistente, con la disregulación del sistema inmune y estados inflamatorios (Wong & Weitzer, 2021). Sin embargo, es necesario la realización de más estudios orientados a comprobar o descartar estas teorías.

### 3.3. Secuelas cardiovasculares

El sistema cardiovascular se ve afectado en varias formas por la severa infección por SARS-CoV-2 en el tracto respiratorio. Como consecuencia de la infección, este sistema puede manifestar secuelas aun después del periodo infeccioso. Xie et al. (2022) analizaron la incidencia de enfermedades cardiovasculares en 153,760 pacientes sobrevivientes de COVID-19, comparándolos con grupos controles de individuos sin evidencia de la enfermedad por el virus. Los resultados indicaron un riesgo elevado y una alta incidencia en los pacientes post-COVID de desarrollar repercusiones cardiovasculares como fibrilación atrial, isquemia, pericarditis, miocarditis, falla cardiovascular, enfermedad tromboembólica, y arritmias. Asimismo, se describió que en un 35%, la taquicardia fue la única manifestación clínica que permanecía alterada después de 3 semanas (Higgins et al., 2020). Se ha reportado que el 25% de pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan lesión de miocardio. Por otro lado, Silva Andrade et al. (2021) ha descrito las principales repercusiones cardiovasculares del COVID persistente, i.e., aterosclerosis leve a severa de arteria coronaria, aterosclerosis arterial, fibrosis miocárdica focal, infarto miocárdico agudo tipo I y II, síndrome de Takotsubo, enfermedad cardiovascular crónica, arteria coronaria severa.

El probable mecanismo de las secuelas cardiovasculares incluye la respuesta inflamatoria causada por la persistencia del virus en el tejido cardíaco, mimetismo molecular que incita a una respuesta inmune contra antígenos cardíacos, disfunción endotelial y microvascular persistente (Higgins et al., 2020). Se ha descrito disfunción autonómica resultando en taquicardia en reposo manifestado en el COVID persistente. Sin embargo, la patogenia de este proceso sigue siendo desconocida (Garg et al., 2021). Factores de riesgo como obesidad, el hábito de fumar, hipertensión y diabetes mellitus también juegan un papel importante en la relación de COVID-19 y sus secuelas cardiovasculares (Mohamed & Banerjee, 2022).

Las implicaciones que tiene el COVID-19 en el sistema cardiovascular son notorias. Por ello, el American College of Cardiology reunió a un grupo de expertos para elaborar el Expert Consensus Decision Pathway o ECDP, el cual provee guías de como evaluar y manejar a pacientes

adultos con secuelas cardiovasculares post-COVID. Además, es importante resaltar la descripción presentada de los principales síntomas post-COVID que dirigen a considerar la presencia de secuelas cardiovasculares, donde se incluyen los siguientes: taquicardia, palpitaciones, dolor de pecho, disnea de esfuerzo, e intolerancia al ejercicio (Gluckman et al., 2022).

### 3.4. Cuadro clínico y diagnóstico

Desde el inicio de la actual pandemia ocasionada por el virus *SARS-CoV-2*, se ha enfrentado a una numerosa cantidad de retos y descubrimientos del mismo. Un par de años después, se han reportado nuevos términos asociados a la enfermedad COVID-19. Al inicio del fenómeno de COVID persistente, no se imaginaba que dicha afectación tendría la posibilidad de una presentación clínica crónica o persistente. Inicialmente podría haberse pasado por desapercibido como síntomas relacionados a estrés o ansiedad posterior a la infección por *SARS-CoV-2* (Yong, 2021).

El promedio de recuperación de COVID-19 es de aproximadamente 2-3 semanas, dependiendo de la severidad de los síntomas, presentando remisión completa de los síntomas en el mayor de los casos. Sin embargo, existe esta entidad patológica a la que se denomina COVID persistente o COVID largo, el cual muestra secuelas físicas, médicas y cognitivas persistentes tras el COVID-19.

El COVID-19 persistente tiene síntomas prolongados y podría presentarse con duración de 5 a 12 semanas de duración, sin importar la severidad del cuadro presentado con la infección aguda (Pérez Hernández, 2021; Aiyegbusi et al., 2021). El síndrome de COVID persistente puede presentarse tanto en adultos como en niños que debe sospecharse en pacientes con antecedente de infección positiva por *SARS-CoV-2* y síntomas persistentes que no pueden ser explicados por otros diagnósticos alternativos (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2022).

Dichas afectaciones se pueden presentar en pacientes con antecedente de manejo intrahospitalario, con o sin terapia de oxígeno complementario que fueron dados de alta del hospital. También, puede afectar a los pacientes con presentación leve de la enfermedad quienes cursaron por un manejo ambulatorio e incluso en menor porcentaje, presentarse en pacientes que cursaron un cuadro asintomático. El COVID-19 persistente es producido por un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria, el cual es abrumador y de larga duración. Este síndrome se encuentra presente con antígeno negativo por infección por *SARS-CoV-2* (Yong, 2021; Oronsky et al., 2021).

Estos pacientes pueden experimentar una amplia variedad de síntomas pertenecientes a este síndrome tanto físicos como psicológicos. Dentro de los síntomas más comunes que se encuentran los siguientes descritos en

### Cuadro 1.

Un estudio prospectivo observacional fue realizado en México en el Departamento de Neumología en el Hospital Ángeles de Puebla. Un total de 143 pacientes participaron con antecedente de infección por *SARS-CoV-2* y PCR negativa en ese momento. Alrededor del 87.4% de la muestra inicial presentó por lo menos un síntoma persistente después del alivio de la enfermedad, categorizándose como COVID persistente. Aproximadamente el 40% presentó el antecedente de manejo con oxígeno suplementario y solo 6 pacientes requirieron ventilación mecánica (Herrera-García et al., 2020).

En cuanto al diagnóstico, se incluye la persistencia de síntomas en pacientes con antecedente de COVID-19, confirmado con prueba positiva. Los que presentan prueba negativa y síntomas no pueden ser justificados por diagnósticos alternativos. Sin embargo, se ha documentado que alrededor del 30% de los pacientes pueden persistir con niveles elevados de dímero-D y 9.5% con niveles elevados de proteína C reactiva hasta 90 días luego de su recuperación por COVID-19, mientras que el resto de los exámenes de laboratorio e imagen se presentan dentro de los rangos normales. La presencia de este síndrome se encuentra relacionado con la presencia de comorbilidades (Taribagil et al., 2021; Mandal et al., 2021).

### 3.5. Medidas farmacológica y no farmacológicas

El tratamiento del paciente con COVID persistente continúa siendo un desafío para el médico tratante, ya que no existen guías actualizadas para su manejo (Mendelson et al., 2021). El tratamiento de esta entidad requiere de una evaluación multidisciplinaria, con los diferentes siguientes aspectos:

- *Rehabilitación Pulmonar*: Los pacientes que cursaron con COVID-19 severo y fueron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos generalmente desarrollaron debilidad muscular, miopatías y neuropatías (Aiyegbusi et al., 2021). La terapia de rehabilitación pulmonar ayuda a que los pacientes mejoren su dificultad respiratoria, fuerza muscular de la caja torácica, capacidad funcional y su estilo de vida, así como también reducir los días de estancia hospitalaria (Raveendran et al., 2021; Aiyegbusi et al., 2021). De igual forma, es de mucha ayuda en pacientes con COVID persistente no hospitalizados, ya que facilita el regreso a sus actividades cotidianas. Se recomienda que los síntomas respiratorios puedan ser automanejados, evitando actividades que exacerben la disnea como lo son: cese del tabaco, evitar contaminantes, altas temperaturas y ejercicio extremo.

**Cuadro 1**

Manifestaciones clínicas más comunes del COVID persistente.

Cardiopulmonares	Fatiga Disnea Opresión Torácica Tos Miocarditis Palpitaciones
Orofaringeas	Anosmia Ageusia Disfonía Odinofagia Tinnitus Congestión nasal Rinorrea hialina Alteraciones auditivas Otalgia
Gastrointestinal	Dolor abdominal Diarrea Náuseas y vómitos Pérdida de peso Anorexia
Musculoesquelético	Mialgias Artralgias
Neuro-psicológico	Amnesia Cefalea Insomnio Depresión Ansiedad Alteraciones cognitivas (dificultad para concentrar) Neuralgias/Neuropatías Temblores
Misceláneos	Fiebre Alopecia Rash cutáneo Alteraciones en la estabilidad emocional Astenia Incontinencia urinaria

Aiyegbusi et al., 2021; Herrera-García et al., 2022; Espinosa Rodríguez et al., 2021.

- Por otra parte, el estiramiento, rotaciones corporales y masajes han demostrado eficacia a largo plazo en los síntomas respiratorios (Crook et al., 2021; Garg et al., 2021).
- *Manejo de comorbilidades:* Otro aspecto importante es el manejo de las comorbilidades, ya que un porcentaje grande de pacientes que cursa con COVID prolongado tiene comorbilidades y su manejo ayuda a evitar una readmisión hospitalaria y deterioro del estado de salud del paciente. Ahora hay pruebas claras de que el control de factores de riesgo como la presión arterial, la dislipidemia y los niveles de glucosa pueden conducir a una reducción de las complicaciones microvasculares y macrovasculares

en el manejo crónico de personas con diabetes mellitus. También, hay evidencia de los beneficios heredados del control de los factores de riesgo en los resultados renales y cardiovasculares (Khunti et al., 2021).

- *Salud Mental:* Los problemas psicológicos que trae consigo el COVID-19 como la depresión, ansiedad, síndrome de estrés post traumático son aspectos para tener en cuenta en cuanto el tratamiento no farmacológico del COVID-19 persistente. Es importante detectar a tiempo este tipo de pacientes y derivarlos para manejo especializado (Aiyegbusi et al., 2021).

Sobre el tratamiento farmacológico, síntomas menores

como la tos, dolor y mialgias se pueden manejar con paracetamol, supresores del reflejo de la tos y antibióticos en caso de existir infección bacteriana asociada (Raveendran et al., 2021). Para los síntomas cardiovasculares y el tratamiento farmacológico, la Sociedad Europea de Cardiología recomienda el uso de Beta bloqueadores para síntomas cardíacos como la angina, las arritmias cardíacas y el síndrome coronario agudo (Crook et al., 2021; Gluckman et al., 2022)

Un estudio sistemático ha demostrado que el uso de anticoagulantes puede ser utilizados para reducir el riesgo de complicaciones derivadas de la hipercoagulabilidad ocasionada por el COVID-19 persistente. La embolia pulmonar se trata de forma habitual con anticoagulación durante al menos tres meses. No hay consenso sobre el beneficio, o la duración, de profilaxis prolongada, con heparina de bajo peso molecular posterior al alta (Crook et al., 2021; Al-Jahdhami et al., 2021).

### 3.6. Tratamientos en investigación

No hay un fármaco o medida terapéutica específica para abordar el síndrome COVID persistente. Sin embargo, en la actualidad se cuenta con fármacos bajo investigación como a continuación.

- Leronlimab (CytoDyn): Este es un anticuerpo monoclonal que se une al CCR5 con intención de disminuir la respuesta inflamatoria provocada por casos severos de COVID-19. Además, se han reportado que dicho receptor podría estar involucrado en la patogénesis de COVID persistente. Estudios clínicos en fase 2 han demostrado que la afectación en la regulación inmunitaria por la cual COVID persistente se presenta se puede normalizar con la utilización de leronlimab (Steele & Bruschi, 2022; Gaylis, 2022).
- RSLV-132 (Resolve Therapeutics): Se presenta aún en fase 2. Estudios han reportado datos en los que disminuye el proceso inflamatorio presentado por COVID persistente. Digiriendo el ácido ribonucleico contenido en los autoanticuerpos y complejos inmunes, volviéndose biológicamente inertes. (Steele & Bruschi, 2022)
- Zofin (Organicell Regenerative Medicine): Terapia basado en vesículas extracelulares que están siendo investigadas para el manejo de COVID persistente por su acción inmunomoduladora y antiinflamatoria. Zofin es una nanopartícula soluble y vesícula extracelular que se deriva del líquido amniótico humano que se caracteriza por contener factores de crecimiento, citoquinas, vesículas extracelulares y exosomas secretadas de tejidos perinatales. Se ha reportado notable mejoría clínica y radiológica al ser utilizado por 21 días en un caso de un paciente masculino con neumonía bilateral, dos meses

posteriores a su infección con SARS-CoV-2 (Mitrani et al., 2021; Steele & Bruschi, 2022).

## 4. Conclusión

El COVID persistente es un problema que llegó para quedarse, y se debe estudiar a fondo. La clínica del COVID persistente puede presentarse con 5-12 semanas de duración, sin importar la severidad del cuadro presentado con la infección aguda. Normalmente, se presentan PCR o antígeno negativo y el resto de los exámenes laboratoriales son normales, con excepción del dímero-D y proteína C reactiva en un 30%. Se puede presentar una variedad de síntomas siendo los más comunes fatiga, disnea y dolor torácico. El tratamiento del paciente con COVID persistente continúa siendo un desafío, ya que no existen guías actualizadas para su manejo. Dentro de los pilares de tratamiento, se encuentran técnicas como rehabilitación pulmonar, manejo de las comorbilidades, salud mental y tratamiento farmacológico como anticoagulantes, beta bloqueadores, ivabradina como tratamiento taquicardia sinusal inapropiada y paracetamol/antitusivos para manejo sintomático.

Existen también fármacos en estudio. La mayoría se encuentra en fase 1 o 2, con los que se pretende inmunomodular y disminuir la respuesta inflamatoria provocada por las citoquinas en este cuadro clínico. Se cree que esto es la causa del COVID persistente. Es necesario tener más datos de COVID persistente en Latinoamérica. Son muy pocos los datos existentes, y no se encontró en esta revisión un estudio sobre la situación de COVID persistente en Honduras. Esto impide poder comprender la magnitud de este problema y enfocar mejor la respuesta del sistema de salud hondureño.

## 5. Contribución de los Autores

CA, WQ, JAT y NG revisaron, elaboraron y editaron el manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron la última versión del manuscrito.

## 6. Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## 7. Referencias Bibliográficas

- Aiyegbusi, O. L., Hughes, S. E., Turner, G., Rivera, S. C., McMullan, C., Chandan, J. S., Haroon, S., Price, G., Davies, E. H., Nirantharakumar, K., Sapey, E., & Calvert, M. J. (2021). Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 114(9), 428-442. <https://dx.doi.org/10.1177/01410768211032850>

- Al-Jahdhami, I., Al-Naamani, K., & Al-Mawali, A. (2021). The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). *Oman Medical Journal*, 36(1), e220. <https://dx.doi.org/10.5001/omj.2021.91>
- Biblioteca Virtual en Salud de Honduras [BVS]. (2022, 25 de julio). *Estadística Nacional de Coronavirus COVID-19*. <http://www.bvs.hn/COVID-19>
- Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group (2020). Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, 324(6), 603-605. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
- Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. (2022, 1 de septiembre). *Long COVID or Post-COVID conditions*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
- Chertow, D., Stein, S., Ramelli, S., Grazioli, A., Chung, J.-Y., Singh, M., Yinda, C.-K., Winkler, C., Dickey, J., Ylaya, K., Ko, S. H., Platt, A., Burbelo, P., Quezado, M., Pittaluga, S., Purcell, M., Munster, V., Belinky, F., Ramos-Benitez, M. ... Kleiner, D. (2021). SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain. *Research Square*. <https://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-1139035/v1>
- Couzín-Frankel, J. (2022, 16 de Junio). *Clues to Long COVID. Scientists strive to unravel that is driving disabling symptoms*. Science. <https://www.science.org/content/article/what-causes-long-covid-three-leading-theories>
- Crook, H., Raza, S., Nowell, J., Young, M., & Edison, P. (2021). Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*, 374, 1-18. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1648>
- Espinosa Rodríguez, P., Martínez Aguilar, A., Ripoll Muñoz, M. P., & Rodríguez Navarro, M. Á. (2021). COVID persistente: ¿es en realidad una encefalomiелitis miálgica? *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 48(1), 63-69. <https://dx.doi.org/10.1016/j.semg.2021.03.006>
- Garg, M., Maralakunte, M., Garg, S., Dhooria, S., Sehgal, I., Bhalla, A. S., Vijayvergiya, R., Grover, S., Bhatia, V., Jagia, P., Bhalla, A., Suri, V., Goyal, M., Agarwal, R., Puri, G. D., & Sandhu, M. S. (2021). The conundrum of 'Long-COVID-19': a narrative review. *International Journal of General Medicine*, 14, 2491-2506. <https://dx.doi.org/10.2147/ijgm.s316708>
- Gaylis, N. B., Ritter, A., Kelly, S. A., Pourhassan, N. Z., Tiwary, M., Sacha, J. B., Hansen, S. G., Recknor, C., & Yang, O. O. (2022). Reduced cell surface levels of C-C Chemokine Receptor 5 and Immunosuppression in Long Coronavirus Disease 2019 Syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 75(7), 1232.1234. <https://dx.doi.org/10.1093/cid/ciac226>
- Gluckman, T. J., Bhave, N. M., Allen, L. A., Chung, E. H., Spatz, E. S., Ammirati, E., Baggish, A. L., Bozkurt, B., Cornwell, W. K., Harmon, K. G., Kim, J. H., Lala, A., Levine, B. D., Martinez, M. W., Onuma, O., Phelan, D., Puntmann, V. O., Rajpal, S., Taub, P. R., & Verma, A. K. (2022). 2022 ACC expert consensus decision pathway on cardiovascular sequelae of COVID-19 in adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection and return to play. *Journal of the American College of Cardiology*, 79(17), 1717-1756. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.003>
- Herrera-García, J. C., Arellano-Montellano, E. I., Juárez-González, L. I., & Contreras-Andrade, R. I. (2020). Persistencia de síntomas en pacientes después de la enfermedad por coronavirus (COVID-19) en un hospital de tercer nivel de Puebla, México. *Medicina Interna de México*, 36(6), 789-793. <https://dx.doi.org/10.24245/mim.v36i6.4581>
- Herrera-García, J. C., Arellano-Montellano, E. I., Nuche-Salazar, N. P., Acosta-Sánchez, H., Téllez-Bautista, M., Enciso-Figueroa, G., Balandrano-Trujillo, T. de J., & Delabra-Navarro, F. (2022). Síndrome inflamatorio multisistémico del adulto post-COVID-19. *Medicina Interna México*, 38(2), 471-475. <https://dx.doi.org/10.24245/mim.v38i2.6967>
- Higgins, V., Sohaei, D., Diamandis, E. P., & Prassas, I. (2020). COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 58(5), 297-310. <https://dx.doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>
- Khunti, K., Davies, M. J., Kosiborod, M. N., & Nauck, M. A. (2021). Long COVID — metabolic risk factors and novel therapeutic management. *Nature Reviews Endocrinology*, 17, 379-380. <https://dx.doi.org/10.1038/s41574-021-00495-0>
- Mandal, S., Barnett, J., Brill, S. E., Brown, J. S., Denny, E. K., Hare, S. S., Heightman, M., Hillman, T. E., Jacob, J., Jarvis, H. C., Lipman, M. C. I., Naidu, S. B., Nair, A., Porter, J. C., Tomlinson, G. S., Hurst, J. R., & ARC Study Group. (2021). 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*, 76(4), 396-398. <https://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215818>
- Mantovani, E., Mariotto, S., Gabbiani, D., Dorelli, G., Bozzetti, S., Federico, A., Zanzoni, S., Girelli, D., Crisafulli, E., Ferrari, S., & Tamburin, S. (2021). Chronic fatigue syndrome: an emerging sequela in COVID-19 survivors? *Journal of NeuroVirology*, 27, 631-637. <https://dx.doi.org/10.1007/s13365-021-01002-x>
- Mendelson, M., Nel, J., Blumberg, L., Madhi, S. A., Dryden, M., Stevens, W., & Venter, F. W. D. (2020). Long-COVID: an evolving problem with an extensive impact. *South African Medical Journal*, 111(1), 10-12. <https://dx.doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v111i1.15433>
- Michelen, M., Manoharan, L., Elkheir, N., Cheng, V., Dagens, A., Hastie, C., O'Hara, M., Suett, J., Dahmash, D., Bugaeva, P., Rigby, I., Munblit, D., Harriss, E., Burls, A., Foote, C., Scott, J., Carson, G., Oliario, P., Sigfrid, L., & Stavropoulou, C. (2021). Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Global Health*, 6(9), 1-12. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2021-005427>
- Mitrani, M. A., Bellio, M. A., Meglin, A., Khan, A., Xu, X., Haskell, G., Arango, A., & Shapiro, G. C. (2021). Treatment of a COVID19 long hauler with an amniotic fluid-derived extracellular vesicle biologic. *Respiratory Medicine Case Reports*, 34, 1-4. <https://dx.doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101502>
- Mohamed, M. O., & Banerjee, A. (2022). Long COVID and cardiovascular disease: a learning health system approach. *Nature Reviews Cardiology*, 19, 287-288. <https://dx.doi.org/10.1038/s41569-022-00697-7>
- National Center for Health Statistics. (2022, 22 de junio). *Nearly one in five American adults who have had COVID-19 still have "Long COVID"*. Centers for Disease Control and Prevention. [https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs\\_press\\_releases/2022/20220622.htm](https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/nchs_press_releases/2022/20220622.htm)
- National Institute for Health and Care Excellence [NICE], Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN], & Royal College of General Practitioners [RCGP]. (2022). *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>
- Office for National Statistics. *Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 7 July 2022*. (2022, 7 de julio). <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/7july2022>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2021, 16 de diciembre). *Coronavirus disease (COVID-19): Post COVID-19 condition*. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)

- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2022). *Coronavirus disease (COVID-19) pandemic*. <https://www.who.int/europe/emergencias/situations/covid-19>
- Oronsky, B., Larson, C., Hammond, T. C., Oronsky, A., Kesari, S., Lybeck, M., & Reid, T. R. (2021). A review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. <https://dx.doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
- Paul, B. D., Lemle, M. D., Komaroff, A. L., & Snyder, S. H. (2021). Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *118*(34), 1-10. <https://dx.doi.org/10.1073/pnas.2024358118>
- Pérez Hernández, C. (2021). Encefalitis miálgica o síndrome de fatiga crónica: implicaciones para su abordaje desde las unidades. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, *28*(5), 250-251. <https://dx.doi.org/10.20986/resed.2021.3960/2021>
- Phetsouphanh, C., Darley, D. R., Wilson, D. B., Howe, A., Ling Munier, C. M., Patel, S. K., Juno, J. A., Burrell, L. M., Kent, S. J., Dore, G. J., Kelleher, A. D., & Matthews, G. V. (2022). Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology*, *23*(2), 210-216. <https://dx.doi.org/10.1038/s41590-021-01113-x>
- Poenaru, S., Abdallah, S. J., Corrales-Medina, V., & Cowan, J. (2021). COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, *8*. <https://dx.doi.org/10.1177/20499361211009385>
- Pretorius, E., Vlok, M., Venter, C., Bezuidenhout, J. A., Laubscher, G. J., Steenkamp, J., & Kell, D. B. (2021). Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovascular Diabetology*, *20*(1), 172. <https://dx.doi.org/10.1186/s12933-021-01359-7>
- Qanneta, R. (2022). Long COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: Similarities and differences of two peas in a pod. *Reumatología Clínica*. *18*(10), 626-627. <https://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2022.05.003>
- Rasa, S., Nora-Krukke, Z., Henning, N., Eliassen, E., Shikova, E., Harrer, T., Scheibenbogen, C., Murovska, M., & Prusty, B. K. (2018). Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *Journal of Translational Medicine*, *16*, 1-25. <https://dx.doi.org/10.1186/s12967-018-1644-y>
- Raveendran, A., Jayadevan, R., & Sashidharan, S. (2021). Long COVID: an overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, *15*(3), 869-875. <https://dx.doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>
- Silva Andrade, B., Siqueira, S., de Assis Soares, W. R., de Souza Rangel, F., Santos, N. O., dos Santos Freitas, A., Ribeiro da Silveira, P., Tiwari, S., Alzahrani, K. J., Góes-Neto, A., Azevedo, V., Ghosh, P., & Barh, D. (2021). Long-COVID and Post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*, *13*(4), 1-24. <https://dx.doi.org/10.3390/v13040700>
- Steele, R. W., & Bruschi, J. L. (2022). Long Coronavirus 2019 (COVID19). *Medscape*. <https://emedicine.medscape.com/article/2500143-overview>
- Taribagil, P., Creer, D., & Tahir, H. (2021). 'Long COVID' syndrome. *BMJ Case Reports*, *14*(4), 1-3. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-241485>
- Venkatesan, P. (2021). NICE guideline on long COVID. *The Lancet. Respiratory medicine*, *9*(2), 129. [https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X)
- Wong, T. L., & Weitzer, D. J. (2021). Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)—A systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina*, *57*(5), 1-14. <https://dx.doi.org/10.3390/medicina57050418>
- Xie, Y., Xu, E., Bowe, B., & Al-Aly, Z. (2022). Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nature Medicine*, *28*, 583-590. <https://dx.doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>
- Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*, *53*(10), 737-754. <http://dx.doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>