



## Artículo de revisión

# Condición post-covid: heterogeneidad terminológica e implicaciones para la investigación

## Post-COVID condition: Terminological heterogeneity and implications for research

Blanca De Oro-Genes 

Para citar este artículo: De Oro-Genes B. Condición post-COVID: heterogeneidad terminológica e implicaciones para la investigación. *Duazary*. 2026;23:e7137. <https://doi.org/10.21676/2389783X.7137>

Recibido en diciembre 30 de 2025

Aceptado en febrero 20 de 2026

Publicado en línea en febrero 27 de 2026

### RESUMEN

Las consecuencias para la salud que persisten más allá de la fase de infección aguda de COVID-19, denominada condición post-COVID-19 (CPC), varían ampliamente y representan una importante carga para la salud pública. Sin embargo, su fisiopatología aún es poco conocida y no existen tratamientos eficaces. La investigación sobre la CPC crece; sin embargo, carece de una definición globalmente aceptada, lo que genera dificultades importantes para la investigación y la interpretación de los resultados. Abordar estos desafíos metodológicos y conceptuales es esencial para acelerar la comprensión de los mecanismos de la CPC y guiar el desarrollo de intervenciones efectivas.

**Palabras clave:** síndrome post-COVID-19; complicaciones; SARS-CoV-2; enfermedad crónica; salud pública.

### ABSTRACT

The health consequences that persist beyond the acute phase of COVID-19, termed post-COVID-19 condition (PDC), vary widely and represent a significant public health burden. However, its pathophysiology remains poorly understood, and effective treatments are lacking. Research on PDC is growing, but a globally accepted definition is lacking, which poses significant challenges for research and the interpretation of results. Addressing these methodological and conceptual challenges is essential to accelerating our understanding of PDC mechanisms and guiding the development of effective interventions.

**Keywords:** Post-acute COVID-19 syndrome; Complications; SARS-CoV-2; Chronic disease; Public health..

## INTRODUCCIÓN

La condición post-COVID es un desafío de salud pública del siglo XXI. Tras la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo de 2020,<sup>1</sup> la atención se centró en la fase aguda; sin embargo, muchos pacientes mantuvieron síntomas durante semanas o meses después, independientemente de la gravedad inicial.<sup>2</sup> Esto evidenció una condición potencialmente crónica y multisistémica, con manifestaciones episódicas, continuas o progresivas, y repercusiones sociales y psicológicas.<sup>3,4</sup> Se han usado múltiples términos (COVID prolongada, condiciones post-COVID, PASC, entre otros).<sup>5,6</sup> En esta revisión se emplea la denominación establecida por la OMS, condición poscovid-19 (CPC),<sup>7</sup> y se conservará la terminología original de cada autor cuando corresponda.

La CPC tiene relevancia epidemiológica significativa: se estima una incidencia global acumulada aproximada de 400 millones de personas,<sup>8</sup> con un riesgo del 6,20% de Long COVID a los tres meses postinfección en casos sintomáticos.<sup>8</sup> En Estados Unidos, encuestas sugieren que aproximadamente el 7% de adultos y menos del 1% de niños han experimentado la CPC, lo que totaliza entre 15 y 20 millones de estadounidenses; globalmente, esta cifra supera los 60 millones.<sup>9</sup>

Entre quienes autorreportan Long COVID y proporcionan la fecha de inicio, 71% han tenido síntomas durante  $\geq 1$  año, 51% durante  $\geq 2$  años y 31% durante  $\geq 3$  años.<sup>10</sup> Un metaanálisis encontró que más del 50% de los sobrevivientes de COVID-19 presentaron al menos un síntoma durante  $\geq 1$  año después de la infección.<sup>11</sup> Esto refuerza la naturaleza persistente de la condición y sus impactos en salud, economía y sociedad, con necesidad de respuestas coordinadas de investigación y políticas.<sup>12</sup>

La investigación se dificulta por la ausencia de biomarcadores clínicos, de imagen y metabolómicos validados.<sup>5</sup> Se depende de la vigilancia basada en síntomas, lo cual es susceptible de errores debido a la amplia gama de síntomas de naturaleza variable y con fluctuaciones temporales, que limitan los análisis, especialmente en mediciones puntuales, como lo evidencian varios estudios.<sup>13-15</sup> La CPC se asocia con patología orgánica multisistémica y heterogénea.<sup>15</sup> Esto dificulta su control en las investigaciones y confunde la interpretación de los hallazgos.<sup>13</sup> Los síntomas de la CPC son inespecíficos; entre ellos, la fatiga y la niebla mental.<sup>16</sup> Además, se superponen a comorbilidades frecuentes, lo que dificulta diferenciar las exacerbaciones de patologías preexistentes.<sup>13,17</sup> Finalmente, las altas tasas de deterioro cognitivo y de salud mental en pacientes con CPC podrían comprometer la fiabilidad de los autorreportes.<sup>18</sup> La falta de herramientas estandarizadas para medir los síntomas limita la comparabilidad.<sup>13</sup> El perfil de riesgo y síntomas está influenciado por la variante del SARS-CoV-2,<sup>19</sup> estado de vacunación,<sup>20</sup> edad,<sup>20</sup> sexo,<sup>21</sup> comorbilidades<sup>21,22</sup> y la hospitalización durante la infección aguda.<sup>23</sup>

La carga de enfermedad asociada a la CPC es multidimensional. A nivel individual, esta condición puede afectar severamente la capacidad de trabajar, estudiar, cuidar, lo que genera efectos emocionales y físicos negativos profundos en pacientes, familiares y cuidadores.<sup>8</sup> El 20% de las personas que reportan síntomas los describen como 'severos'.<sup>10</sup> Hasta 33% presentan síntomas inexplicables multisistémicos tras la fase aguda, con diagnóstico de Long COVID.<sup>24</sup> A nivel sistémico, el impacto económico global se calcula en cerca de un billón de dólares anuales, lo que sobrecarga los sistemas de salud, afecta las economías nacionales y pone en riesgo el avance hacia el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible.<sup>8</sup>

En Colombia, el Instituto Nacional de Salud realizó la primera estimación oficial de carga de enfermedad de la CPC, se estimaron 199.497 años de vida saludable (AVISA) perdidos hasta junio 2022 en adultos, equivalente a 38,70 AVISA perdidos por cada 10.000 habitantes,<sup>25</sup> cifra inferior a la registrada en enfermedades cardiovasculares como la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular, que constituyen las principales causas de AVISA a nivel global con aproximadamente 2 275,9 por cada 100.000 habitantes (equivalente a 227,60 por 10.000),<sup>26</sup> y también menor que la tasa global ajustada por edad para la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, estimada en 926,1 AVISA por 100.000 habitantes, equivalente a 92,60 por 10.000.<sup>27</sup> Aunque los AVISA atribuibles a la CPC son inferiores a los de estas patologías, representan una carga epidemiológicamente relevante que continuará creciendo cada año a medida que aumenten los casos de COVID-19.<sup>28</sup> Este escenario podría traducirse en pérdidas sustanciales para las empresas, el sistema de salud y la sociedad en general.<sup>28</sup>

La CPC es prioritaria en salud pública por: (i) su incidencia acumulada en 2020–2023 de 65, 211, 337 y 409 millones, respectivamente;<sup>8</sup> (ii) su naturaleza multisistémica y heterogénea que afecta múltiples sistemas cardiovascular, nervioso, endocrino, inmunológico, reproductivo y gastrointestinal;<sup>29</sup> (iii) su impacto funcional y pérdida de productividad;<sup>10,30</sup> (iv) inequidades en el acceso a servicios, especialmente en países de bajos y medianos ingresos y poblaciones racialmente minoritarias;<sup>10,31</sup> y (v) la persistencia de síntomas durante años en una proporción sustancial de pacientes.<sup>29,32,33</sup>

Pese a la importancia epidemiológica y clínica, persisten obstáculos clave: la ausencia de consenso terminológico y metodológico. La proliferación de términos, definiciones operacionales divergentes, criterios temporales heterogéneos y marcos conceptuales discordantes fragmenta la evidencia, dificulta la comparabilidad, complica el reconocimiento clínico y limita la efectividad de las políticas de salud pública.<sup>24,34</sup>

Esta revisión narrativa analiza críticamente esa heterogeneidad, sus consecuencias para la investigación y la práctica clínica, y la necesidad de una estandarización internacional para avanzar en la comprensión, el diagnóstico, el tratamiento y la prevención de la CPC.

## **ANÁLISIS CRÍTICO DE LA DIVERSIDAD TERMINOLÓGICA Y SUS IMPLICACIONES EPISTEMOLÓGICAS**

La heterogeneidad terminológica del post-COVID refleja tensiones epistemológicas sobre etiología, fisiopatología y organización del cuidado; el diagnóstico actúa como objeto-frontera.<sup>31</sup>

Tras el inicio de la pandemia, un grupo de personas que se habían recuperado de la fase aguda comenzó a reportar síntomas persistentes que incluían deterioro cognitivo, fatiga y un espectro de otras manifestaciones.<sup>35</sup> En julio de 2020, Perego<sup>2</sup> introdujo el término “COVID prolongada” mediante una etiqueta en Twitter, lo que generó un amplio debate en redes sociales mientras el grupo de personas que experimentaban síntomas persistentes tras la infección por SARS-CoV-2, conocido coloquialmente como “Long-Haulers”, compartía la evolución de su sintomatología.<sup>2</sup> Diversos centros de investigación han documentado las repercusiones a largo plazo de la infección aguda por SARS-CoV-2; organizaciones como los Institutos Nacionales de Salud, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la OMS han propuesto definiciones con ligeras variaciones para describir los síntomas que persisten tras la fase aguda de la enfermedad.<sup>2,26,30</sup>

Un comité convocado por las Academias Nacionales de Ciencias, de Ingeniería y de Medicina de Estados Unidos (NASEM) en 2023-2024 formuló una definición práctica integral de COVID prolongada.<sup>37</sup> En los países de bajos ingresos, los esfuerzos para establecer una definición clara de la COVID prolongada se han iniciado con mayor retraso.<sup>38</sup> En Colombia, el Consenso de la Asociación Colombiana de Infectología<sup>39</sup> recomienda adoptar la definición del Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido (NICE)<sup>40</sup> incluye las fases de evolución de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 para establecer el diagnóstico de CPC.<sup>39</sup> Se presentan las principales definiciones y términos para referirse a las secuelas a largo plazo de la COVID-19. Ver tabla 1.

Tabla 1. Principales definiciones de las secuelas a largo plazo de la COVID-19.

Organización (año)	Término	Definición	Comentario
Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID) <sup>41</sup> (2022)	COVID prolongado	Síntomas/signos: $\geq 1$ síntoma o signo. Tiempo: persisten o son recurrentes $>12$ semanas desde el diagnóstico de COVID-19 aguda. Requisitos: sin explicación alternativa; puede afectar a cualquier persona que haya tenido COVID-19, independientemente de la gravedad.	Puede clasificarse como definitiva, probable o posible según el nivel de certeza del diagnóstico inicial. Incluye entidades específicas (como la tiroiditis, la miocarditis y el tromboembolismo venoso) en el periodo postagudo.
	COVID-19 Post-aguda	Síntomas/signos: $\geq 1$ síntoma o signo. Tiempo: persisten o son recurrentes entre 4 y 12 semanas tras el diagnóstico confirmado. Requisitos: sin explicación alternativa.	
Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) <sup>42</sup> (2024)	COVID prolongado	Síntomas/signos: un amplio rango de síntomas o condiciones que pueden mejorar, empeorar o mantenerse. Tiempo: ocurre después de la infección por SARS-CoV-2 y persiste durante $\geq 3$ meses. Requisitos: condición crónica.	Basado en la definición de NASEM de 2024. Los síntomas pueden aparecer, persistir, resolverse y reaparecer. Pueden variar de leves a graves, requerir atención integral e incluso causar discapacidad.
Sociedad Estadounidense de Enfermedades Infecciosas (IDSA) <sup>43</sup> (2023)	COVID prolongado	Síntomas/signos: síntomas nuevos. Tiempo: $\geq 4-12$ semanas tras la infección inicial. Requisitos: síntomas	Basado en la definición previa del CDC y en la evidencia de dos grandes estudios.

		persistentes, en empeoramiento o con aparición de nuevos síntomas.	
Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades (ECDC) <sup>44</sup> (2022)	Síndrome Post-COVID (SPC)	Tiempo: usualmente 3 meses desde el inicio de COVID-19, con síntomas que duran $\geq 2$ meses. Requisitos: antecedente probable o confirmado de infección por SARS-CoV-2; síntomas no explicados por otro diagnóstico.	Basado en metaanálisis de estudios publicados entre enero de 2020 y febrero de 2022.
Ministerio de Salud de España <sup>45</sup> (2023)	Post-COVID	Conjunto de síntomas multiorgánicos que persisten o fluctúan tras la infección aguda por COVID-19 y no son atribuibles a otras causas, con una duración mínima de 3 meses.	Consenso Delphi
Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina de Estados Unidos (NASEM) <sup>37</sup> (2024)	COVID prolongado ( <i>Long COVID</i> )	Síntomas/signos: múltiples manifestaciones; pueden ser continuas, recurrentes o progresivas, y afectan uno o más sistemas. Tiempo: presentes $\geq 3$ meses. Requisitos: condición crónica asociada a la infección por SARS-CoV-2.	Puede cursar con una infección asintomática, leve o grave. Inicio inmediato o tardío. Puede exacerbar condiciones previas o generar nuevas. No existe biomarcador diagnóstico concluyente. Impacto funcional significativo (trabajo, escuela, cuidado personal).
Organización Mundial de la Salud – OMS (Definición Delphi) <sup>7</sup> (2021)	Condición post-COVID19 (CPC)	Síntomas/signos: entre los comunes se incluyen fatiga, disnea y disfunción cognitiva, entre otros, y afectan la vida diaria. Tiempo: usualmente 3 meses desde el inicio, con síntomas que duran $\geq 2$ meses. Requisitos: antecedente probable o confirmado de infección; sin diagnóstico alternativo.	Los síntomas pueden ser de nuevo inicio o persistir desde la enfermedad inicial; pueden fluctuar o recaer en el tiempo.

Instituto Nacional para la Excelencia en Salud y Atención del Reino Unido (NICE) <sup>40,46</sup> (2020)	COVID sintomática en curso Síndrome Post-COVID (SPC)	Síntomas y signos: COVID-19. Tiempo: 4 a 12 semanas. Síntomas/signos: conglomerados de síntomas que pueden fluctuar y afectar cualquier sistema. Tiempo: persisten por > 12 semanas tras la infección. Requisitos: no explicados por otro diagnóstico.	La definición de COVID prolongado incluye tanto COVID sintomática en curso como SPC.
--	---	--	--

Elaborado a partir de Skevaki *et al.*<sup>5</sup>

Las definiciones varían en dos áreas clave: (1) la escala temporal en la que se define la condición (p. ej., uno versus tres meses post-COVID) y (2) si la condición incluye diagnósticos médicos incidentales o anomalías de laboratorio (p. ej., infarto de miocardio, insuficiencia renal) o se restringe a síntomas inexplicables informados por el paciente. Se propone emplear un marco conceptual que utilice un término amplio, como “condición post-COVID” o “PASC”, para englobar todas las posibles complicaciones asociadas al SARS-CoV-2 y reservar el término “COVID persistente” para describir aquellos síntomas que no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo.<sup>47</sup>

## CRITERIOS TEMPORALES DIVERGENTES

Una de las fuentes más significativas de heterogeneidad en las definiciones de la CPC son los criterios temporales divergentes, específicamente el debate sobre si los síntomas deben persistir durante al menos 4 semanas o al menos 12 semanas después de la infección aguda para constituir la condición, lo cual se suma a la amplitud de la definición propuesta por la OMS y a las tensiones epistemológicas descritas en la literatura.<sup>31,46,48</sup> Esta divergencia tiene implicaciones para la estimación de la prevalencia, la identificación de casos, la comparabilidad entre estudios, entre otras. Las definiciones de la OMS y de NICE generalmente requieren un tiempo de seguimiento de 12 semanas o más. La definición de la OMS especifica síntomas que persisten al menos 2 meses después de la infección,<sup>34</sup> mientras que NICE requiere que los síntomas persistan durante más de 12 semanas.<sup>34</sup> Sin embargo, los CDC de Estados Unidos abarcan una vasta gama de problemas de salud continuos, tales como síntomas cardiovasculares, respiratorios y neuropsiquiátricos, que pueden durar más de cuatro semanas después de la infección por SARS-CoV-2.<sup>34,42</sup>

NICE propone una clasificación temporal escalonada: los síntomas que persisten durante más de cuatro semanas se clasifican como 'long COVID' o 'secuelas posagudas de COVID-19', mientras que, si persisten durante más de doce semanas, deben denominarse 'síndrome pos-COVID'.<sup>34</sup> Esta distinción reconoce que la prevalencia de síntomas evoluciona con el tiempo, con algunos síntomas como la pérdida de gusto/olfato que disminuyen, mientras que otros como disnea o dolor pueden permanecer estables o aumentar.<sup>34</sup>

En su revisión sistemática, Gutzeit *et al.*<sup>34</sup> evidenciaron una marcada heterogeneidad en los criterios temporales: 30% de los estudios evaluaron pacientes a las 4 semanas, 27% siguieron los criterios

OMS/NICE de  $\geq 12$  semanas y otro 27% no estableció criterios temporales, lo que refleja un bajo rigor metodológico en parte de la literatura.

Srikanth *et al.*<sup>24</sup> destacan que el perfil temporal es fundamental: las secuelas suelen aparecer  $\geq 3$  meses tras el diagnóstico. La divergencia entre criterios de 4 vs. 12 semanas tiene implicaciones metodológicas: el umbral de 4 semanas sobreestima la prevalencia al incluir casos que se recuperan, mientras el de 12 semanas puede subestimar el impacto temprano.<sup>24</sup>

## IMPACTO DE LA HETEROGENEIDAD TERMINOLÓGICA EN LA INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

La falta de consenso en la definición de CPC se relaciona con el amplio espectro de síntomas que comprometen múltiples sistemas orgánicos,<sup>49</sup> y con diferencias metodológicas que afectan desde el diseño de estudios hasta la práctica clínica.<sup>8</sup> La estimación de la carga global se dificulta por la variabilidad en diseños, poblaciones, tiempos de seguimiento y definiciones inconsistentes, además de factores dinámicos como variantes virales y vacunación.<sup>8</sup> Gutzeit *et al.*<sup>34</sup> señalaron que ha aumentado la proporción de estudios con definiciones; no obstante, persiste la ausencia de una definición predeterminada y el uso intercambiable de términos como “Long COVID” y “post-COVID” generan confusión conceptual. Srikanth *et al.*<sup>24</sup> enfatizan la necesidad de parámetros diagnósticos uniformes, ya que la falta de códigos específicos y de pruebas concluyentes conduce a la subestimación de casos. Ninguna definición actual exige confirmación por laboratorio, lo que complica la verificación etiológica.<sup>10</sup> Ely *et al.*<sup>9</sup> indican que el diagnóstico se basa en criterios clínicos, sin biomarcadores definitivos, mientras que Greenhalgh *et al.*<sup>10</sup> resaltan la importancia de una historia clínica exhaustiva ante la ausencia de pruebas concluyentes. Para estandarizar el diagnóstico, la OMS introdujo los códigos CIE-10 (U09) e ICD-11 (RA02) en 2021.<sup>50</sup>

## CONSECUENCIAS PARA LA COMPARABILIDAD Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA

La heterogeneidad terminológica y metodológica limita la comparabilidad entre estudios y la síntesis rigurosa de la evidencia. Las variaciones en las definiciones dificultan estimar la prevalencia y la efectividad de los tratamientos.<sup>34,51</sup> La proliferación masiva de literatura —más de 35.000 publicaciones desde 2020— genera más confusión que claridad sin una unificación de criterios metodológicos.<sup>3</sup> La variabilidad extrema en la incidencia (8-85%) refleja diferencias reales y metodológicas.<sup>10</sup> Esta heterogeneidad es un problema común en la investigación médica; un ejemplo clásico es la investigación sobre la esquizofrenia, en la que, a lo largo de 60 años, se utilizaron 2194 escalas diferentes para evaluar la eficacia de diversas intervenciones.<sup>51</sup> Investigaciones reportan la prevalencia de CPC en la población colombiana. Prevalencia estimada de 48%,<sup>52</sup> 47,07%,<sup>53</sup> 63%,<sup>54</sup> 74,10% en expuestos a síndrome metabólico vs. 25,90% en no expuestos,<sup>55</sup> y 29,50%.<sup>25</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y HETEROGENEIDAD DE LA CPC

La CPC compromete diversos sistemas orgánicos, como el cardiovascular, gastrointestinal, respiratorio, neurocognitivo y musculoesquelético. Asimismo, puede provocar alteraciones del olfato y del gusto. Sus síntomas abarcan un amplio espectro que incluye sensación general de fatiga, fiebre, mareos, disnea, tos, embolia pulmonar, caída del cabello, alteraciones gastrointestinales, opresión torácica,

palpitaciones, taquicardia, dificultad para conciliar el sueño, disfunción cognitiva, ansiedad/depresión.<sup>56-58</sup> Después de la COVID-19, hay una incidencia significativamente mayor de nuevas afecciones respiratorias, enfermedades cardiovasculares, problemas neurológicos, accidentes cerebrovasculares, encefalopatía, demencia y diabetes.<sup>59</sup> Un estudio con población colombiana reportó que la fatiga fue el síntoma más frecuente (40,07%), seguida de disnea (30,33%) y tos (19,98%). También se destacaron la cefalea (15,78%) y las mialgias (15,28%) entre los síntomas referidos.<sup>53</sup> Otro estudio colombiano informó síntomas similares: fatiga (53,30%), disnea (40,30%), artralgia o mialgia (43%), cefalea (40,50%), trastornos del sueño (35,70%) y tos (31,30%); además, el 72% de los pacientes presentó cuatro o más síntomas post-COVID-19, el 9% dos síntomas y el 10% solo uno.<sup>60</sup>

Algunas investigaciones han sugerido que los pacientes con COVID prolongada pueden agruparse en 3 grupos, posiblemente originados por mecanismos fisiopatológicos subyacentes distintos de la enfermedad.<sup>61</sup> El grupo 1 tuvo predominantemente síntomas de dolor con una mayor proporción de dolor articular, mialgia y dolor de cabeza; el grupo 2 tuvo una preponderancia de síntomas cardiovasculares con dolor torácico prominente, dificultad para respirar y palpitaciones; y el grupo 3 tuvo significativamente menos síntomas que los otros grupos.<sup>61</sup>

## CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS

Ewing *et al.*<sup>62</sup> reconocen que el “*long COVID*” es un término paraguas que abarca diversos trastornos, como disautonomía, neuroinflamación, disfunción endotelial, hipercoagulación, fibrinólisis deteriorada, trastornos de mastocitos y disfunción mitocondrial, lo que evidencia la complejidad fisiopatológica subyacente.

Los mecanismos subyacentes de la CPC aún son poco comprendidos, pero las hipótesis actuales incluyen disfunción inmunitaria, efectos procoagulantes, disfunción endotelial, alteraciones de la microcirculación, persistencia de componentes virales, coinfecciones y reactivaciones, así como alteraciones del microbioma, efectos metabólicos e inflamatorios.<sup>5,63-66</sup> También se postulan la neuroinflamación, la disfunción de la barrera hematoencefálica, la disfunción neural (particularmente del nervio vago), la disfunción mitocondrial y el daño residual por infección aguda.<sup>67</sup> El SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE2) como vía de entrada en el citosol. Esta vía desencadena una tríada clínica crítica caracterizada por insuficiencia respiratoria, falla cardiovascular aguda y coagulopatía.<sup>68</sup> A ello se suman el estado hiperinflamatorio y la denominada “tormenta de citocinas”, que contribuyen al daño multiorgánico durante la fase aguda de la infección.<sup>69</sup> Se han identificado genes asociados con la sintomatología de la CPC.<sup>24</sup>

## COMORBILIDADES Y FACTORES DE RIESGO

Los patrones epidemiológicos muestran mayor afectación entre 35–65 años,<sup>10</sup> mujeres, personas socioeconómicamente desfavorecidas y quienes presentan condiciones como diabetes tipo 2, alergias, historia de fatiga post-viral, asma, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica tienen mayor riesgo.<sup>10,35,70-72</sup> Muchas personas desarrollaron long COVID tras enfermedad inicial leve o moderada sin hospitalización.<sup>10,71</sup> El riesgo de desarrollar long COVID aumenta con la severidad de la infección aguda: las personas que requirieron hospitalización por COVID-19 presentan un riesgo significativamente mayor en comparación con quienes tuvieron una enfermedad leve.<sup>8</sup>

La interacción entre factores socioeconómicos, comorbilidades preexistentes, disponibilidad de apoyo y acceso a la atención médica, junto con las secuelas de una enfermedad crítica, constituye un escenario complejo que puede contribuir a disparidades en la presentación clínica, la experiencia del paciente y los resultados de la condición post-COVID-19, tanto para los pacientes como para sus cuidadores.<sup>73</sup>

## **IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN**

La heterogeneidad terminológica y metodológica tiene profundas consecuencias para la investigación epidemiológica sobre la CPC. Se identifican múltiples desafíos en la estimación de la carga global de CPC: variabilidad en diseños de estudios, diferencias en poblaciones y tiempos de seguimiento, dificultad para determinar condición basal de salud antes de la infección, definiciones inconsistentes de CPC, y la naturaleza dinámica de la pandemia con variación en estimaciones de riesgo debido a diferentes variantes de SARS-CoV-2, el impacto de vacunas, antivirales y reinfecciones.<sup>8</sup> La investigación sobre la COVID persistente ha avanzado más lentamente que el estudio de la infección aguda por diversas razones. El reconocimiento del personal médico de la CPC como entidad clínicamente significativa fue tardío.<sup>2</sup> Esta condición es altamente heterogénea y cada estudio emplea definiciones propias; además, aún se carece de biomarcadores y de pruebas diagnósticas aceptadas. Ante esta incertidumbre, la industria biotecnológica y farmacéutica se ha mantenido, en gran medida, al margen, lo que se evidencia en la falta de resultados interpretables.<sup>47</sup> No obstante, los programas de investigación actuales comienzan a generar avances, con la aparición de estudios mecanicistas de alta calidad y el impulso de intervenciones terapéuticas seleccionadas racionalmente en las fases iniciales del desarrollo clínico.<sup>47</sup>

## **PROPUESTA DE CONSENSO TERMINOLÓGICO Y METODOLÓGICO**

Los consensos internacionales resaltan la necesidad de definiciones uniformes y criterios estandarizados para la CPC.<sup>9,24,45,51,62</sup> La definición debe incluir la duración mínima, los síntomas multiorgánicos y los marcos para evaluación clínica e investigación.<sup>9,24,45,51,62</sup>

Los elementos fundamentales propuestos para una definición consensuada de la CPC, orientada a la toma de decisiones clínicas, incluyen principalmente un criterio temporal que establece la persistencia de los síntomas durante al menos tres meses posteriores a la infección aguda.<sup>7,9,24,37,62</sup> Además, debe contemplar el deterioro funcional significativo respecto al estado previo de salud, así como recaídas y remisiones.<sup>62</sup> La definición también debe reconocer el compromiso multisistémico y la heterogeneidad clínica, dado que la COVID prolongada constituye un término de referencia que abarca trastornos como la disautonomía, la neuroinflamación y la disfunción endotelial.<sup>9,62</sup> Otro aspecto esencial es que no se interprete como un diagnóstico de exclusión, sino que se considere la coexistencia de otras condiciones en la presentación clínica.<sup>9</sup> Asimismo, se requiere inclusividad etiológica, de modo que el diagnóstico sea posible incluso sin prueba confirmatoria de infección previa.<sup>9</sup> Finalmente, la definición debe reflejar el impacto en la calidad de vida y considerar los efectos físicos, psicológicos, sociales y económicos.<sup>24</sup>

## **PROPUESTAS PARA ESTANDARIZACIÓN METODOLÓGICA**

La estandarización metodológica es esencial para mejorar la comparabilidad y validez de estudios.<sup>74</sup> Ellen<sup>13</sup> plantea estrategias para mejorar los procesos investigativos que buscan reducir la

heterogeneidad, mejorar la calidad de los datos y acelerar la identificación de mecanismos fisiopatológicos para avanzar hacia intervenciones efectivas. Se han propuesto técnicas de modelado estadístico para explorar las repercusiones a largo plazo de la COVID-19 en la salud mediante la identificación de factores predictivos y el establecimiento de estrategias terapéuticas adecuadas.<sup>75</sup> Para abordar el problema de la heterogeneidad de los resultados y ayudar a garantizar que los resultados más importantes se evalúen de manera consistente, el concepto de conjunto de resultados básicos (COS) está cada vez más reconocido.<sup>76</sup> Un COS se define como "una colección estandarizada acordada de resultados que deben medirse e informarse, como mínimo, en todos los ensayos para un área clínica específica".<sup>77</sup>

Munblit *et al.*<sup>51</sup> definieron un COS internacional mediante un método Delphi que incluye once dominios: fatiga, dolor, síntomas post-esfuerzo, cambios laborales/educativos, supervivencia y funcionamiento, y síntomas y condiciones en las áreas cardiovascular, respiratoria, neurológica, cognitiva, salud mental y física. La recuperación se incluyó a priori. Este COS proporciona un marco estandarizado para la evaluación clínica e investigativa global. Al-Aly *et al.*<sup>8</sup> proponen desarrollar estudios de imagen avanzados, pruebas sanguíneas, sondas moleculares y enfoques ómicos, con la participación de pacientes. Gutzeit *et al.*<sup>34</sup> enfatizan la importancia de protocolos estandarizados para evaluar la calidad de vida (SF-36) y los deterioros funcionales mediante cuestionarios basados en la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (CIF).

Las instituciones de salud que atienden a personas con CPC pueden constituir una plataforma estratégica para la investigación de alta calidad. De igual manera, la conformación de redes multiinstitucionales que compartan definiciones y métricas uniformes podría acelerar el progreso en la comprensión y el abordaje de las secuelas postagudas de la COVID-19.<sup>72</sup>

Es importante, en el proceso investigativo, abordar las inequidades documentadas en el acceso al diagnóstico y al tratamiento, particularmente para poblaciones minoritarias, migrantes y de bajos ingresos.<sup>10,24,31</sup> Las prioridades de investigación abarcan la elucidación de las causas y factores de riesgo, los mecanismos fisiopatológicos, las trayectorias evolutivas y las interrelaciones entre las secuelas individuales, así como la historia natural de la enfermedad. Incluyen también la identificación y validación de biomarcadores diagnósticos, pronósticos y teranósticos, junto con el desarrollo de intervenciones preventivas y terapéuticas y la implementación de modelos integrales de atención.<sup>72</sup>

## CONCLUSIONES

La CPC constituye un desafío sanitario global que exige una respuesta coordinada, integral y basada en evidencia a nivel internacional. La unificación terminológica y metodológica es una necesidad impostergable para avanzar en la comprensión científica, mejorar la atención clínica, desarrollar intervenciones efectivas, informar las políticas de salud pública basadas en evidencia y, en última instancia, aliviar el sufrimiento de cientos de millones de personas afectadas. La comunidad científica internacional, las organizaciones de salud pública, los profesionales clínicos, los formuladores de políticas y, fundamentalmente, los pacientes deben colaborar para establecer el consenso necesario que permita transformar la fragmentación actual en un marco coherente y unificado para abordar la complejidad de las secuelas de la COVID-19.

## AGRADECIMIENTOS

La autora expresa su agradecimiento al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación por el apoyo financiero brindado para la realización de este proyecto de investigación. Código proyecto: 82588

## DECLARACIÓN SOBRE CONFLICTOS DE INTERÉS

La autora declara que no existen conflictos de interés.

## DECLARACIÓN SOBRE EL USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Se declara el uso de SciSpace Research Agent (Typeset Inc., India, 2025). Se procesaron nueve artículos científicos para la extracción sistemática de datos y la comparación de criterios diagnósticos. Los datos, interpretaciones y conclusiones fueron verificados y validados por la autora. Se asume toda la responsabilidad por el contenido generado.

## REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud. (OPS/OMS). La OMS caracteriza a COVID-19 como una pandemia. Ginebra: OPS/OMS; 2020.
2. Callard F, Perego E. How and why patients made Long COVID. *Soc Sci Med.* 2021;268:113426. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>
3. Kundi M. A short story of long COVID. *Wien Klin Wochenschr.* 2024;136:587-89. <https://doi.org/10.1007/s00508-024-02453-y>
4. Sui SX, Yu L. Patient and professional perspectives on long COVID: A systematic literature review and meta-synthesis. *Int J Environ Res Public Health.* 2025;22:1620. <https://doi.org/10.3390/ijerph22111620>
5. Skevaki C, Moschopoulos CD, Fragkou PC, Grote K, Schieffer E, Schieffer B. Long COVID: Pathophysiology, current concepts, and future directions. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155:1059-70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2024.12.1074>
6. Barker KK, Whooley O, Madden EF, Ahrend EE, Greene RN. The long tail of COVID and the tale of long COVID: Diagnostic construction and the management of ignorance. *Sociol Health Illn.* 2024;46:189-207. <https://doi.org/10.1111/1467-9566.13599>
7. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Geneva: WHO; WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Post\_COVID-19\_condition/Clinical\_case\_definition/2021.1.
8. Al-Aly Z, Davis H, McCorkell L, Soares L, Wulf-Hanson S, Iwasaki A, et al. Long COVID science, research and policy. *Nat Med.* 2024;30:2148-64. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03173-6>
9. Ely EW, Brown LM, Fineberg HV. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Committee on Examining the Working Definition for Long Covid. Long covid defined. *N Engl J Med.* 2024;391:1746-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2408466>

10. Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: A clinical update. *Lancet*. 2024;404:707-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01136-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01136-X)
11. Taher MK, Salzman T, Banal A, Morissette K, Domingo FR, Cheung AM, et al. Global prevalence of post-COVID-19 condition: A systematic review and meta-analysis of prospective evidence. *Health Promot Chronic Dis Prev Can*. 2025;45:112-38. <https://doi.org/10.24095/hpcdp.45.3.02>
12. Filip R, Gheorghita-Puscaselu R, Anchidin-Norocel L, Dimian M, Savage WK. Global Challenges to Public Health Care Systems during the COVID-19 Pandemic. *J Pers Med*. 2022;12:1295. <https://doi.org/10.3390/jpm12081295>
13. Ellen A. From stagnation to strategy: Challenges in advancing long COVID research. *J Eval Clin Pract*. 2025;31:e70180. <https://doi.org/10.1111/jep.70180>
14. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort. *Eclin Med*. 2021;38:101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
15. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome. *BMJ Open*. 2021;11:e048391. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>
16. Quinn KL, Razak F, Cheung AM. Diagnosing post-COVID-19 condition (long COVID) in adults. *CMAJ*. 2023;195:E78-E79. <https://doi.org/10.1503/cmaj.220818>
17. Sk Abd Razak R, Ismail A, Abdul Aziz AF, Suddin LS, Azzeri A, Sha'ari NI. Post-COVID syndrome prevalence. *BMC Public Health*. 2024;24:1785. <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19264-5>
18. van der Feltz-Cornelis C, Turk F, Sweetman J, Khunti K, Gabbay M, Shepherd J, et al. Mental health conditions and brain fog in long COVID. *Gen Hosp Psychiatry*. 2024;88:10-22. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2024.02.009>
19. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al. Impact of COVID-19 vaccination on long COVID. *Eclin Med*. 2022;53:101624. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101624>
20. Notarte KI, de Oliveira MHS, Peligro PJ, Velasco JV, Macaranas I, Ver AT, et al. Risk factors for long COVID-19. *J Clin Med*. 2022;11:7314. <https://doi.org/10.3390/jcm11247314>
21. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID. *Nat Med*. 2022;28:1706-14. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w>
22. Krysa JA, Buell M, Pohar Manhas K, Kovacs Burns K, Santana MJ, Horlick S, Russell K, et al. Understanding long COVID symptoms. *Healthcare (Basel)*. 2023;11:1309. <https://doi.org/10.3390/healthcare11091309>
23. Silva J, Takahashi T, Wood J, Lu P, Tabachnikova A, Gehlhausen JR, et al. Sex differences in long COVID. *medRxiv*. 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.02.29.24303568>
24. Srikanth S, Boulos JR, Ivankovic D, Gonzales L, Dean D, Boccuto L. Long COVID-19: A concept analysis. *Infect Dis Rep*. 2025;17:90. <https://doi.org/10.3390/idr17040090>

25. Panorama de eventos en salud pública: informe técnico especial No.14. El COVID-19 y otros impactos. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 2022.
26. Mensah GA, Fuster V, Murray CJL, Roth GA. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82:2350-473. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.11.007>
27. Safiri S, Carson-Chahhoud K, Noori M, Nejadghaderi SA, Sullman MJM, Ahmadian Heris J, et al. Burden of chronic obstructive pulmonary disease. *BMJ.* 2022;378:e069679. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069679>
28. Bartsch SM, Chin KL, Strych U, John DC, Shah TD, Bottazzi ME, et al. Burden of long COVID in the United States. *J Infect Dis.* 2025;231:1581-90. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaf030>
29. Al-Aly Z, Topol E. Solving the puzzle of Long Covid. *Science.* 2024;383:830-2. <https://doi.org/10.1126/science.adl0867>
30. Stave GM, Nabeel I, Durand-Moreau Q. Long COVID-ACOEM guidance statement. *J Occup Environ Med.* 2024;66:349-57. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000003059>
31. Bredström A, Jämterud SM. Post COVID-19 condition as a diagnosis. *Health Expect.* 2025;28:e70463. <https://doi.org/10.1111/hex.70463>
32. Kim Y, Bae S, Chang HH, Kim SW. Long COVID prevalence and quality of life. *Sci Rep.* 2023;13:11207. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-36995-4>
33. Rahmati M, Udeh R, Kang J, Dolja-Gore X, McEvoy M, Kazemi A, et al. Long-term sequelae of COVID-19. *J Med Virol.* 2025;97:e70429. <https://doi.org/10.1002/jmv.70429>
34. Gutzeit J, Weiß M, Nürnberger C, Lemhöfer C, Appel KS, Pracht E, et al. Definitions and symptoms of post-COVID syndrome. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2025;27:129-40. <https://doi.org/10.1007/s00406-024-01868-y>
35. Donald J, Bilasy SE, Yang C, El-Shamy A. Exploring the complexities of Long COVID. *Viruses.* 2024;16:1060. <https://doi.org/10.3390/v16071060>
36. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603-5. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
37. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. A long COVID definition: A chronic, systemic disease state with profound consequences. Washington, DC: The National Academies Press; 2024. <https://doi.org/10.17226/27768>.
38. Ledford H. Long COVID is a double curse in low-income nations. *Nature.* 2024;625:20-2. <https://doi.org/10.1038/d41586-023-04088-x>
39. Saavedra-Trujillo CH. Síndrome post COVID-19. *Infectio.* 2021;25:290. <https://doi.org/10.22354/in.v25i4.979>
40. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline. London: NICE; 2020.

41. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I, Gkrania-Klotsas E, Landi F, Stahl JP, et al. ESCMID rapid guidelines for long COVID. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28:955-72. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.02.018>
42. Long COVID or post-COVID conditions. US Centers for Disease Control and Prevention; 2022.
43. Infectious Diseases Society of America. Long COVID: From mechanism to treatment; 2022.
44. Prevalence of post COVID-19 condition symptoms. European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
45. Torres M, Serra-Sutton V, Soriano JB, Ferrer M, Trejo A, Benavides FG, et al. Consensus on post COVID in Spain. *J Infect Public Health.* 2023;16:1784-92. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2023.08.022>
46. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline. London: NICE; 2024.
47. Peluso MJ, Deeks SG. Mechanisms of long COVID. *Cell.* 2024;187:5500-29. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2024.07.054>
48. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:e102-7. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9)
49. Munblit D, O'Hara ME, Akrami A, Perego E, Olliaro P, Needham DM. Long COVID: aiming for a consensus. *Lancet Respir Med.* 2022;10:632-4. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00135-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00135-7)
50. López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Persistent COVID-19 syndrome. *Rev Clin Esp (Barc).* 2022;222:241-50. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2021.10.001>
51. Munblit D, Nicholson T, Akrami A, Apfelbacher C, Chen J, De Groote W, et al. Core outcome set for post-COVID-19 condition. *Lancet Respir Med.* 2022;10:715-24. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00169-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00169-2)
52. Angarita-Fonseca A, Torres-Castro R, Benavides-Córdoba V, Chero S, Morales-Satán M, Hernández-López B. Long COVID in Latin America. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1168628. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1168628>
53. Martínez-Ayala MC, Proaños NJ, Cala-Duran J, Lora-Mantilla AJ, Cáceres-Ramírez C, Villabona-Flórez SJ, et al. Long COVID in Colombia. *Front Med (Lausanne).* 2023;10:1325616. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1325616>
54. Alvarez-Moreno CA, Pineda J, Bareño A, Espitia R, Rengifo P. Long COVID-19 in Latin America. *Travel Med Infect Dis.* 2023;51:102492. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102492>
55. Raad-Sarabia M, Aroca-Martínez G, Cassiani-Miranda C, Ramos-Clason E, Tirado Otálvaro A, Daza Arnedo R, et al. Síndrome poscovid y factores de riesgo [Cardiovascular and metabolic risk factors associated with the development of post-COVID syndrome: A retrospective cohort study]. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab.* 2024;11:e878. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.878>
56. Fernández-De las Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Post-COVID-19 symptoms prevalence. *Eur J Intern Med.* 2021;92:55-70. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>

57. Hernández-Ortiz OH, Naranjo-Ramírez AF, Sierra-Ramírez A, Restrepo-Arias M, Betancourt-Rodríguez N, Molina-Saldarriaga FJ, et al. Post-COVID-19 syndrome: When an acute infection causes a chronic illness. *Acta Colomb Cuidado Intensivo*. 2024;24:387-97. <https://doi.org/10.1016/j.acci.2024.05.001>
58. Daitch V, Yelin D, Awwad M, Guaraldi G, Milić J, Mussini C, et al. Long COVID in older adults. *Int J Infect Dis*. 2022;125:287-93. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.09.035>
59. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Banerjee A. Post-covid syndrome in hospitalized patients. *BMJ*. 2021;372:n693. <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>
60. Romero M, Caicedo M, Díaz A, Ortega D, Llanos C, Concha A, et al. Post-COVID-19 syndrome in Colombia. *Glob Epidemiol*. 2023;6:100126. <https://doi.org/10.1016/j.gloepi.2023.100126>
61. Kenny G, McCann K, O'Brien C, Savinelli S, Tinago W, Yousif O, et al. Long COVID phenotypes. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9:ofac060. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac060>
62. Ewing AG, Joffe D, Blitshteyn S, Brooks AES, Wist J, Bar-Yam Y, et al. Long COVID consensus. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2025;24:27. <https://doi.org/10.1186/s12941-025-00793-9>
63. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Bosurgi L, et al. Liquid biomarkers in post-acute sequelae of COVID-19. *J Med Virol*. 2023;95:e28364. <https://doi.org/10.1002/jmv.28364>
64. Chen B, Julg B, Mohandas S, Bradfute SB. Viral persistence and mechanisms of long COVID. *Elife*. 2023;12:e86015. <https://doi.org/10.7554/eLife.86015>
65. Scharf RE, Anaya JM. Post-COVID syndrome in adults. *Viruses*. 2023;15:675. <https://doi.org/10.3390/v15030675>
66. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27:601-15. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
67. Griffin DO. Postacute sequelae of COVID. *Open Forum Infect Dis*. 2024;11:ofae462. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae462>
68. Ni W, Yang X, Yang D, Bao J, Li R, Xiao Y, et al. Role of ACE2 in COVID-19. *Crit Care*. 2020;24:422. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03120-0>
69. Ahmad R, Haque M. Cytokine biosignature in SARS-CoV-2 severity prediction. *Vaccines (Basel)*. 2022;10:614. <https://doi.org/10.3390/vaccines10040614>
70. Lapin B, Baker S, Thompson N, Li Y, Milinovich A, Lago W, Katzan I. Pre-COVID quality of life and long COVID. *Front Public Health*. 2025;13:1581288. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1581288>
71. Wulf-Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. A global systematic analysis of the occurrence, severity, and recovery pattern of long COVID in 2020 and 2021. *medRxiv*. 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.05.26.22275532>
72. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk factors for post-COVID-19 condition. *JAMA Intern Med*. 2023;183:566-80. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750>

73. Parotto M, Gyöngyösi M, Howe K, Myatra SN, Ranzani O, Shankar-Hari M, Herridge MS. Post-acute sequelae of COVID-19. *Lancet Respir Med*. 2023;11:739-54. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(23\)00239-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00239-4)
74. Montero-Zamora EG, Segura-Cueva KA, Montero-Cadena OG, Montero-Cadena SB. Evaluación de la validez y fiabilidad en estudios científicos: revisión sistemática de métodos y buenas prácticas [Evaluation of validity and reliability in scientific studies: Systematic review of methods and good practices]. *Cienc Educ. (Holguín)* 2024;365-87. <https://doi.org/10.5281/zenodo.14207509>
75. Gourgoura K, Rivadeneyra P, Stanghellini E, Caroni C, Bartolucci F, Curcio R, et al. Modelling the long-term health impact of COVID-19. *BMC Infect Dis*. 2024;24:885. <https://doi.org/10.1186/s12879-024-09777-0>
76. Gargon E, Gorst SL, Matvienko-Sikar K, Williamson PR. Choosing important health outcomes. *PLoS One*. 2021;16:e0244878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0244878>
77. Williamson PR, Altman DG, Bagley H, Barnes KL, Blazeby JM, Brookes ST, et al. The COMET Handbook: version 1.0. *Trials*. 2017;18:280. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-1978-4>