

# Seguimiento del paciente con infección COVID-19. Estado post-COVID-19

C.M. Carrasco Carrasco, C. Lojo Cruz

## SEGUIMIENTO DEL PACIENTE CON INFECCIÓN COVID-19

### Introducción

Desde que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarase como pandemia la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) el 11 de marzo de 2020 se han informado más de 323 millones de casos confirmados y más de 5,5 millones de muertes en todo el mundo<sup>(1)</sup>.

El espectro clínico de la enfermedad es amplio, derivado de su afectación sistémica, siendo los síntomas respiratorios los más prevalentes, pudiendo cursar como leves síntomas en la vía aérea superior hasta la aparición de una neumonía o síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>(2)</sup>.

Superada la fase aguda, es necesario la realización de un seguimiento ambulatorio de los pacientes que han superado la infección dado que pueden presentar secuelas.

### Seguimiento para cada grupo de pacientes

El documento español más reciente que aborda dicho seguimiento es el consenso elaborado por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)<sup>(3)</sup> cuyas recomendaciones se exponen en el presente capítulo, así como algunas recomendaciones adaptadas de la *British Thoracic Society* (BTS)<sup>(4)</sup>.

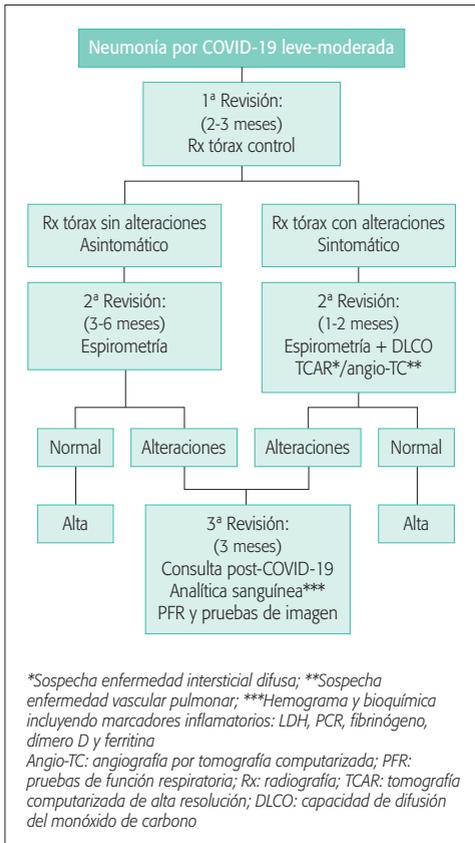
Dicho consenso incluye a pacientes con compromiso respiratorio por COVID-19 con el objetivo de ofrecer recomendaciones sobre cómo organizar la atención respiratoria especializada teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y la probabilidad de desarrollar secuelas respiratorias<sup>(3)</sup>.

Según su afectación respiratoria se dividirán en infección de vías respiratorias altas o neumonía. Además, se deben tener en cuenta otras complicaciones pulmonares como el tromboembolismo pulmonar (TEP), enfermedad intersticial difusa (EPID), engrosamientos pleurales, atelectasias y neumotórax o neumomediastino.

### Seguimiento en pacientes con infección de vías respiratorias altas

Aquellos pacientes con síntomas respiratorios, pero sin afectación pulmonar clínico-radiológica en forma de neumonía.

Se recomienda el seguimiento en Atención Primaria, con una revisión (telemática o presencial) a los 2-3 meses del cuadro agudo. En pacientes con persistencia de síntomas respiratorios (tos crónica, dolor torácico, disnea grados 3 y 4 de la mMRC) se recomienda revisión presencial con una radiografía de tórax y espirometría para descartar alteraciones del parénquima pulmonar y/o de la vía aérea. En caso de radiografía patológica y/o una espirometría con alteraciones se derivará a Neumología.



**Figura 1.** Propuesta de seguimiento de la neumonía leve-moderada por COVID-19. (Tomado y modificado de Sibila O, et al. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Consensus for postCOVID-19 Clinical Follow-up. *Open Respir Arch.* 2020; 2: 278-83).

### Seguimiento en pacientes con neumonía

Pacientes con afectación pulmonar clínico-radiológica en forma de neumonía. Estos casos se dividirán en:

- Neumonía leve: pacientes que no han requerido ingreso hospitalario.
- Neumonía moderada: pacientes que han requerido ingreso en planta de hospitalización y necesidad de oxigenoterapia con una  $FiO_2$  inferior al 40%.
- Neumonía grave: pacientes que han requerido ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos, Intermedios y/o necesidad de oxigenoterapia con una  $FiO_2$  superior al 40%.

En los casos en los que exista sospecha clínica de EPID habrá que llevar a cabo tomografía computarizada de alta resolución (TCAR). Si hay sospecha de enfermedad vascular pulmonar se solicitará angio-

grafía por tomografía computarizada (angio-TC) y se valorará la necesidad de un ecocardiograma transtorácico (ETT).

En las revisiones se llevará a cabo una monitorización de la saturación arterial de oxígeno ( $SatO_2$ ), si fuera inferior al 93% se deberá realizar una gasometría arterial para valorar necesidad de oxigenoterapia.

La frecuencia de seguimiento y el tipo de exploraciones complementarias dependerán de los hallazgos y gravedad, recomendándose visitas de control cada 3-6 meses.

### Neumonía leve-moderada (Fig. 1)

Se recomienda una revisión con radiografía de tórax a los 2-3 meses tras el alta<sup>(4)</sup>. En caso de radiografía sin alteraciones y ausencia de síntomas, realizar espirometría simple en los próximos 3-6 meses para detectar posibles alteraciones de la función respiratoria no sensibles a la radiografía y los síntomas. Si es normal se procederá al alta. Si se detectan alteraciones habrá que valorar el seguimiento en consulta post-COVID-19.

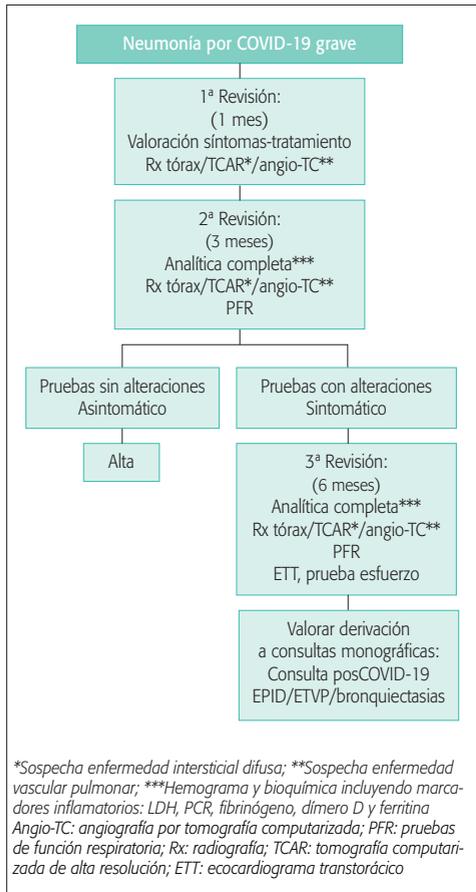
En caso de radiografía de tórax alterada y/o persistencia de síntomas respiratorios se realizarán pruebas de función respiratoria que deberán incluir la espirometría simple y la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO), así como pruebas de imagen (TCAR/angio-TC), preferiblemente dentro de los dos meses posteriores.

En caso de detectarse alteraciones se seguirá en la consulta post-COVID-19 para realización de una analítica sanguínea con marcadores inflamatorios (hemograma, bioquímica completa además de LDH, PCR, fibrinógeno, dímero D y ferritina), pruebas de función respiratoria y de imagen a los tres meses.

Si persiste disnea significativa (grados 3-4 de la mMRC) habrá que valorar realizar un test de esfuerzo para medir la capacidad funcional, como la prueba de marcha de los seis minutos (PM6M).

### Neumonía grave y/o presencia de complicaciones pulmonares durante el ingreso (Fig. 2)

Se recomienda una primera revisión al mes del alta con valoración de síntomas (tos, dolor torácico, disnea, pérdida de olfato y anorexia) y en caso de haber sido dado de alta con tratamiento específico (por ejemplo, corticoides), la revisión se acompañará de una prueba de imagen para determinar su res-



**Figura 2.** Propuesta de seguimiento de la neumonía grave por COVID-19. (Modificado de Sibila O, et al. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Consensus for postCOVID-19 Clinical Follow-up. *Open Respir Arch.* 2020; 2: 278-83).

puesta y la necesidad de continuar con el mismo. Si hay persistencia/deterioro de los síntomas y/o de las imágenes radiológicas se derivará al paciente a una visita presencial preferente.

A los 2-3 meses del alta se realizará otra revisión, que incluirá analítica sanguínea con marcadores inflamatorios, pruebas de función pulmonar (espirometría simple y DLCO) y prueba de imagen según sospecha (TCAR/angio-TC torácica). En los casos de buena evolución clínica y radiológica durante el ingreso se puede considerar llevar a cabo únicamente una radiografía de tórax. En pacientes asintomáticos, con exploraciones complementarias sin alteraciones, se valorará el alta.

A los seis meses se realizará una revisión en caso de persistir síntomas y/o alteraciones en las exploraciones realizadas con analítica sanguínea con marcadores inflamatorios, pruebas de función respiratoria (espirometría simple y DLCO, así como pletismografía si hay sospecha de enfermedad intersticial) y pruebas de imagen según sospecha (TCAR/angio-TC torácica). También se valorará la necesidad de realización de ETT en caso de sospecha de enfermedad pulmonar vascular o si hay limitación al esfuerzo por lesiones pulmonares persistentes. En este último caso, se recomienda realizar al menos una prueba de esfuerzo funcional (PM6M, o en su defecto otros test) para determinar la capacidad de ejercicio.

### Seguimiento específico

Tras el seguimiento anteriormente expuesto se recomienda la derivación de los pacientes a las consultas específicas si se dispusiera de ellas, según los distintos tipos de patología persistentes.

### Pacientes con secuelas post-COVID-19 inespecíficas

Se recomienda seguimiento en consulta post-COVID-19 cada 3-6 meses en función de los hallazgos observados.

### Pacientes con secuelas post-COVID-19 de tipo intersticial

Los daños pulmonares secundarios a la COVID-19 pueden presentar distintos patrones intersticiales. Estos incluyen, por una parte, cambios agudos como áreas de neumonía organizativa o neumonía intersticial no específica que suelen responder a glucocorticoides orales, que se desescalan terapéuticamente durante el seguimiento con mejoría en la mayoría de los casos hasta normalizar clínica y radiológicamente.

Por otra parte, aquellos casos en los que persisten dichos cambios o aparece fibrosis a pesar del tratamiento recibido, necesitarán control evolutivo a largo plazo mediante pruebas funcionales respiratorias completas que incluyan la DLCO y la capacidad pulmonar total por pletismografía, PM6M y pruebas de imagen (TCAR)<sup>(6)</sup>, dado que podrían desarrollar enfermedad pulmonar intersticial fibrosante no idiopática progresiva que conllevara pérdida de función pulmonar, aumento de la extensión de la fibrosis en la TCAR de tórax, empeoramiento de los síntomas y reducción de la supervivencia<sup>(5)</sup>.

### **Pacientes con secuelas post-COVID-19 de tipo vascular**

La COVID-19 puede predisponer a los pacientes a eventos tromboembólicos venosos debido a hipoxia, inflamación excesiva, activación plaquetaria, disfunción endotelial y estasis<sup>(7)</sup>.

Aproximadamente el 8% de los pacientes ingresados presentan TEP<sup>(8)</sup>. En estos pacientes, se recomienda tras el alta control clínico y analítica completa con valoración de pro-BNP y dímero-D a los 1-3 meses del evento agudo. Si persistieran los síntomas (disnea, dolor torácico, mareo o síncope) y la radiografía de tórax fuese normal, se recomienda la realización de ETT para valorar signos sugestivos de HTP. Si en la fase aguda del TEP tuvieron signos de disfunción ventricular derecha, la ETT de control deberá realizarse a los tres meses. En presencia de disnea y radiografía patológica se debería valorar la realización de una angio-TC torácica<sup>(9)</sup> con cortes finos para poder valorar simultáneamente el intersticio pulmonar y el árbol vascular.

En caso de presentar en el seguimiento en ausencia de enfermedad tromboembólica previa, alteración en la capacidad de esfuerzo, disnea grados 3-4 de la mMRC, SatO<sub>2</sub> inferior al 95% o DLCO baja, realizar ETT como despistaje de HTP.

### **Pacientes con secuelas post-COVID-19 con bronquiectasias**

En pacientes en los que en las visitas de seguimiento post-COVID-19 se ponga de manifiesto clínica bronquial persistente, valorar la realización de una TCAR para valorar la presencia de bronquiectasias, su extensión y su localización, estableciendo si las hubiera, la gravedad de las mismas mediante los scores pronósticos e-FACED<sup>(10)</sup> y BSI<sup>(11)</sup> siguiendo las recomendaciones habituales (en caso de bronquiectasias graves solicitar analítica con marcadores inflamatorios, inmunoglobulinas alfa-1-antitripsina y despistaje de aspergilosis broncopulmonar alérgica), valorar el grado de purulencia y realizar cultivo de esputo para despistaje de microorganismos aerobios y hongos<sup>(12,13)</sup>.

### **Pacientes con secuelas post-COVID-19 con necesidad de oxigenoterapia y/o soporte respiratorio no invasivo**

En los pacientes con una SatO<sub>2</sub> basal menor del 93% tras el alta hospitalaria, se aconseja la realización de una gasometría basal. La indicación de oxigenote-

rapia crónica domiciliaria y seguimiento de la misma será el habitual<sup>(14)</sup>.

Al tratarse de una enfermedad esencialmente hipoxémica no hipercápnic, pocos pacientes han precisado, tras el alta, ventilación mecánica no invasiva exceptuando a pacientes con enfermedades respiratorias previas (EPOC, obesidad-hipoventilación)<sup>(15)</sup>, o pacientes con claudicación muscular en fases más graves de la enfermedad. Se recomienda el manejo habitual con gasometría de control en los tres meses siguientes.

## **ESTADO POST-COVID-19**

### **Introducción**

Las consecuencias a largo plazo de la enfermedad siguen sin estar bien definidas. Se ha observado que hasta un 15% de los pacientes pueden presentar sintomatología persistente heterogénea. El "síndrome de COVID persistente" está emergiendo como un síndrome prevalente, que hace referencia a un conjunto diverso de síntomas que permanecen tras la infección confirmada por SARS-CoV-2, sin una clara relación con la gravedad en la fase aguda de la COVID-19<sup>(16)</sup>.

En este capítulo se revisan evidencias epidemiológicas, fisiopatológicas, factores de riesgo, sintomatología así como seguimiento y abordaje clínico-terapéutico.

### **Definición**

No existe consenso sobre la definición y la cronología asociadas al síndrome post-COVID. La OMS recomienda referirse a este cuadro como "post-COVID-19 condition" (estado post-COVID-19), pues este término no implica causalidad ni duración, con códigos específicos ICD-10 (U09) e ICD-11 (RA02) para identificarlo<sup>(17)</sup>.

Para unificar criterios, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) ha propuesto las siguientes definiciones para denominar las diferentes fases sintomáticas de la infección por SARS-CoV-2. La COVID-19 aguda dura hasta cuatro semanas desde la aparición de síntomas. Cuando persisten más de cuatro semanas o aparecen complicaciones tardías, se habla de COVID-19 posagudo. Este término engloba a pacientes con COVID-19 persistente (*long Covid*) (CP/LC) y secuelas post-COVID-19. El CP/LC se aplica a síntomas mantenidos más allá de 4-12 semanas

tras la infección, o que aparecen posteriormente en sujetos con infección asintomática sin la existencia de un daño orgánico irreversible. En el caso de las secuelas post-COVID-19, los pacientes tienen antecedentes de COVID-19 aguda grave y manifiestan síntomas derivados del daño estructural secundario a las complicaciones sufridas en la fase aguda. Es importante realizar esta distinción, ya que estos dos subtipos de COVID-19 posaguda afectan a diferentes perfiles de pacientes. Mientras que las secuelas predominan en varones de mayor edad, en torno a los 70 años, con comorbilidades asociadas, el CP/LC suele presentarse en mujeres de mediana edad, en torno a los 40 años, sin problemas de salud reseñables. Se han descrito tres fenotipos clínicos dentro del CP/LC: permanente (sin cambios durante el seguimiento), recidivante/remitente (curso fluctuante y episódico, con intervalos de exacerbación y remisión de los síntomas) y con mejoría lentamente progresiva<sup>(18)</sup>.

### Fisiopatología

Diversas enfermedades infecciosas pueden causar una gran variedad de síntomas crónicos (virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, *Giardia lamblia*, *Coxiella burnetii* o *Borrelia burgdorferi*, así como otros coronavirus como el SARS-CoV y el MERS-CoV). Estas secuelas incluyen síntomas en ausencia de infección activa, como fatiga, dolor musculoesquelético, dificultades neurocognitivas y alteración del estado de ánimo. Muestran un claro paralelismo clínico y fisiopatológico con el síndrome de la COVID-19 persistente, especialmente con SARS y MERS debido a sus similitudes filogenéticas<sup>(19)</sup>.

Los mecanismos potenciales que contribuyen a la fisiopatología del CP/LP no están claros, habiéndose propuesto diversos factores, como el estado de hiperinflamación crónica. El virus activa la inmunidad innata, provocando una cascada inflamatoria de liberación de citoquinas, implicadas en la fibrosis pulmonar, lesiones a nivel cardíaco y neurológico. Se ha observado daño en la integridad de la barrera hematoencefálica, con aumento de permeabilidad para sustancias neurotóxicas<sup>(20)</sup>. Niveles elevados de IL-6 pueden interrumpir la homeostasis metabólica muscular y exacerbar la pérdida muscular. Parece que el músculo esquelético puede verse afectado por la infección directa por el SARS-CoV-2 en los miocitos e indirectamente mediante la liberación sistémica de citoquinas y posterior alte-

ración homeostática muscular, dando lugar a fatiga y debilidad muscular. Otro de los mecanismos propuestos sería el autoinmune, mediante autoanticuerpos que actuarían contra proteínas moduladoras. También puede estar implicado el estado de hipercoagulabilidad, responsable de las tasas elevadas de complicaciones trombóticas<sup>(21)</sup>. Se ha planteado la hipótesis de que la infección puede afectar al sistema nervioso autónomo, dando lugar a una disfunción autonómica, manifestándose a través de hipotensión ortostática, síncope vasovagal y síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS). Otra de las hipótesis puede ser la persistencia del virus debida a una respuesta de anticuerpos débil o ausente, las recaídas o reinfecciones y otros factores relacionados con la COVID-19 como la inmovilización, las alteraciones nutricionales, trastornos mentales como el estrés postraumático o las alteraciones a nivel de la microbiota intestinal<sup>(22)</sup>.

### Epidemiología y factores de riesgo

Los síntomas persistentes ocurren en pacientes hospitalizados, paucisintomáticos o asintomáticos. En torno a un 10-20% de los sujetos presentarán CP/LP. Los factores de riesgo incluyen la gravedad de la enfermedad, edad (mayor de 50 años), sexo (mujer) y comorbilidades (asma, enfermedad respiratoria previa y obesidad)<sup>(16,17)</sup>.

### Sintomatología

La presentación clínica es muy heterogénea. Los síntomas más comunes a largo plazo son fatiga, síntomas cardiorrespiratorios y síntomas neurológicos<sup>(23)</sup>.

### Síntomas y secuelas respiratorias

El pulmón es el principal órgano afectado. Los síntomas más frecuentes son disnea, tos y dolor torácico. La enfermedad tromboembólica venosa y la fibrosis pulmonar son las secuelas pulmonares relevantes y presentan una clara asociación con la gravedad de la infección<sup>(24)</sup>.

### Síntomas neurocognitivos

El virus afecta al sistema nervioso central y periférico. La vía responsable de dicha afectación es mediante la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la proteína pico S, dañando la integridad de la barrera hematoencefálica mediante la liberación de citoquinas. Esto produce complicaciones a nivel

neuromuscular. Alrededor del 35% de los casos desarrollan síntomas neurológicos, siendo la cefalea el más frecuente. Se ha observado deterioro cognitivo, a veces fluctuante, con "niebla cerebral", con dificultades con la concentración, pérdida de memoria, lenguaje receptivo y/o deterioro de funciones ejecutivas. La anosmia y la ageusia también son muy frecuentes y prolongadas, así como los trastornos del sueño<sup>(25)</sup>.

### **Síntomas cardíacos y del sistema nervioso autónomo**

El dolor torácico se ha descrito hasta en un 30%. En caso de dolor torácico debe sospecharse la presencia de miocarditis, que se ha descrito mediante resonancia magnética (RM) hasta en un 60% de pacientes tras dos meses del cuadro agudo. La existencia de derrame pericárdico, generalmente de escasa cuantía, puede observarse mediante RM en el 20% de sujetos durante la fase aguda, pero la pericarditis sintomática es menos frecuente. También son comunes las palpitaciones, que en caso de ser recurrentes sugieren disautonomía, como la taquicardia sinusal inapropiada, o POTS si se asocian a síntomas de hipotensión ortostática<sup>(16,23)</sup>.

### **Síntomas digestivos**

Las manifestaciones digestivas están presentes en más de la mitad de los afectados por CP/LP, incluyendo diarrea, meteorismo, dispepsia, dolor abdominal, náuseas y vómitos. Algunos estudios describen cambios en la microbiota intestinal. El íleon es una diana preferente del SARS-CoV-2, pudiendo permanecer durante meses<sup>(26)</sup>.

### **Alteraciones endocrinológicas**

Se aprecia mayor incidencia de hiperglucemia y debut de diabetes mellitus. Se han notificado alteraciones a nivel tiroideo, como tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves o tiroiditis subaguda<sup>(27)</sup>.

### **Síntomas dermatológicos**

La secuela más común es la pérdida de cabello, atribuida al efлюvio telógeno resultante de la infección viral o respuesta al estrés<sup>(20)</sup>.

### **Síntomas psicológicos**

Los más frecuentes son la ansiedad y la depresión, seguidos de trastorno de estrés postraumático, insomnio y sintomatología obsesiva-compulsiva<sup>(28)</sup>.

### **Seguimiento y abordaje clínico-terapéutico**

Los síntomas son heterogéneos, pudiendo manifestarse de manera continua y fluctuante. Debido a la complejidad y potencial afectación multiorgánica es necesaria una evaluación multidisciplinar. Se deben estudiar las comorbilidades y la situación funcional y social. Se recomienda solicitar análisis básico (hemograma, velocidad de sedimentación globular, glucosa, perfil lipídico, renal y hepático, iones, albúmina, lactato deshidrogenasa, proteína C reactiva, función tiroidea, metabolismo del hierro, vitamina B<sub>12</sub>, ácido fólico, vitamina D, calcio, fósforo y coagulación), así como otras determinaciones analíticas en función de la anamnesis y la exploración. Ante persistencia de linfopenia o alteraciones a nivel de recuento linfocitario conviene realizar un estudio básico de inmunidad celular<sup>(29)</sup>.

Más allá del seguimiento respiratorio descrito en apartados previos, otras pruebas complementarias a valorar según la sintomatología serían el ecocardiograma transtorácico, electrocardiograma, prueba de esfuerzo, Holter electrocardiográfico, monitorización ambulatoria de la presión arterial, automonitorización de la presión arterial y test de basculación<sup>(24,30)</sup>.

Las guías recomiendan realizar una primera consulta a aquellos que presenten cuatro semanas de síntomas persistentes. Se ha propuesto que el uso de cuestionarios o escalas de medición de salud en estos pacientes puede ser de una gran utilidad, pero es necesario el desarrollo de una escala de medición específica que refleje de forma global la afectación de estos pacientes<sup>(29)</sup>.

Existe una tendencia a la mejoría espontánea de los síntomas. La vacunación contra la COVID-19 en pacientes con CP/LC podría producir una mejora significativa en los síntomas persistentes. Actualmente no se dispone de ningún tratamiento específico para la CP/LC. En la mayoría de los casos se utilizan tratamientos sintomáticos, tanto farmacológicos (analgésicos, antiinflamatorios, broncodilatadores, antitusígenos, antieméticos, antidepressivos, ansiolíticos...) como no farmacológicos (suplementos nutricionales, vitamina B<sub>12</sub>, vitamina D, omega-3). En estos pacientes es importante el apoyo psicológico y emocional, y debe considerarse la necesidad de servicios multidisciplinarios de rehabilitación (terapia ocupacional, fisioterapia)<sup>(30)</sup>.

## Conclusiones

La sintomatología persistente y los eventos adversos son frecuentes tras la infección por SARS-CoV-2, especialmente después de la hospitalización por COVID-19 grave. Dado el incremento de casos y su potencial impacto en los sistemas sanitarios, se necesitan desarrollar planes de salud específicos y programas de seguimiento clínico, con un enfoque individualizado y de carácter multidisciplinar, para garantizar una adecuada atención, si bien conseguir la atención de calidad que merecen estos pacientes puede resultar un reto debido a la sobredemanda actual. Asimismo, para mejorar la práctica clínica, resulta crucial fomentar estrategias de investigación que permitan mejorar nuestro conocimiento sobre aspectos fisiopatológicos, armonizar los criterios diagnósticos y desarrollar terapias eficaces.

## BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [Internet] [citado 20 enero 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>.
- Villar-Álvarez F, López-Yeste P, Lazo-Meneses P. Fases clínicas de la COVID-19. Diagnóstico diferencial. *Rev Patol Respir*. 2020; 23: S256-62.
- Sibila O, Molina-Molina M, Valenzuela C, Ríos-Cortés A, Arbillaga-Exarri A, Torralba-García Y, et al. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) Consensus for postCOVID-19 Clinical Follow-up. *Open Respir Arch*. 2020; 2: 278-83.
- George PM, Barratt SL, Condliffe R, Desai SR, Devaraj A, Forrest I, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020; 75: 1009-16.
- Yang W, Sirajuddin A, Zhang X, Liu G, Teng Z, Zhao S, et al. The role of imaging in 2019 novel coronavirus pneumonia (COVID-19). *Eur Radiol*. 2020; 30: 4874-82.
- Cottin V, Wollin L, Fischer A, Quaresma M, Stowasser S, Harari S. Fibrosing interstitial lung diseases: Knowns and unknowns. *Eur Respir Rev*. 2019; 28: 180100.
- Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75: 2950-73.
- Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021; 159: 1182-96.
- Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanadli SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res*. 2020; 190: 58-9.
- Martínez-García MA, Athanazio RA, Girón R, Máz-Carro L, de la Rosa D, Oliveira C, et al. Predicting high risk of exacerbations in bronchiectasis: the E-FACED score. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 275-84.
- Chalmers JD, Goeminne P, Aliberti S, McDonnell MJ, Lonni S, Davidson J, et al. The bronchiectasis severity index. An international derivation and validation study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 189: 576-85.
- Murray MP, Pentland JL, Turnbull K, MacQuarrie S, Hill AT. Sputum colour: A useful clinical tool in non-cystic fibrosis bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2009; 34: 361-4.
- Martínez-García MÁ, Máz L, Oliveira C, Girón RM, de la Rosa D, Blanco M, et al. Spanish guidelines on the evaluation and diagnosis of bronchiectasis in adults. *Arch Bronconeumol*. 2018; 54: 79-87.
- Ortega Ruiz F, Díaz Lobato S, Galdiz Iturri JB, García Rio F, Güel Rous R, Morante Velez F, et al. Continuous home oxygen therapy. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 185-200.
- Ergan B, Oczkowski S, Rochweg B, Carlucci A, Chatwin M, Cline E, et al. European Respiratory Society guidelines on long-term home non-invasive ventilation for management of COPD. *Eur Respir J*. 2019; 54: 1901003.
- Carod-Artal FJ. Síndrome postCOVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados. 2021; 72: 384-96.
- Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after Covid-19: Qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality criteria for services. *BMC Health Serv Res*. 2020; 20(1): 1144.
- Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Brain Behavior and immunity fatigue and cognitive impairment in PostCOVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022; 101: 93-135.
- Deumer U, Varesi A, Floris V, Savioli G, Mantovani E, López-Carrasco P, et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): An overview. *J Clin Med*. 2021; 10(20): 4786.
- Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A systematic review of persistent symptoms and residual abnormal functioning following acute COVID-19: Ongoing symptomatic phase vs. postCOVID-19 syndrome. *medRxiv [Internet]*. 2021;10:1-15.
- Jarrott B, Head R, Pringle KG, Lumbers ER, Martin JH. "LONG COVID"—A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacol Res Perspect*. 2022; 10: 1-10.
- Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of postCOVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Rev Med Virol*. 2021; e2315.
- Hayes LD, Ingram J, Sculthorpe NF. More Than 100 persistent symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. *Front Med*. 2021; 8: 750378.
- Long Q, Li J, Hu X, Bai Y, Zheng Y, Gao Z. Follow-ups on persistent symptoms and pulmonary function among post-Acute COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2021; 8: 702635.

25. Bholá S, Trisal J, Thakur V, Kaur P, Kulshrestha S, Bhatia SK, et al. Neurological toll of COVID-19. *Neurol Sci.* 2022; 43(4): 2171-86.
26. Bhurwal A, Minacapelli CD, Orosz E, Gupta K, Tait C, Dalal I, et al. COVID-19 status quo: emphasis on gastrointestinal and liver manifestations. *World J Gastroenterol.* 2021; 27: 79-81.
27. Bansal R, Gubbi S, Koch CA. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: An endocrine perspective. *J Clin Transl Endocrinol.* 2022; 27: 10.
28. Jafri MR, Zaheer A, Fatima S, Saleem T, Sohail A. Mental health status of COVID-19 survivors: A cross sectional study. *Virology.* 2022; 19: 1-5.
29. López-Sampalo A, Bernal-López M R, Gómez-Huelgas R. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Rev Clin Esp.* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.10.003>
30. Hernando JEC. Seguimiento de los pacientes con secuelas no respiratorias de la COVID-19. *FMC Form Medica Contin en Aten Primaria.* 2021; 28: 81-9.