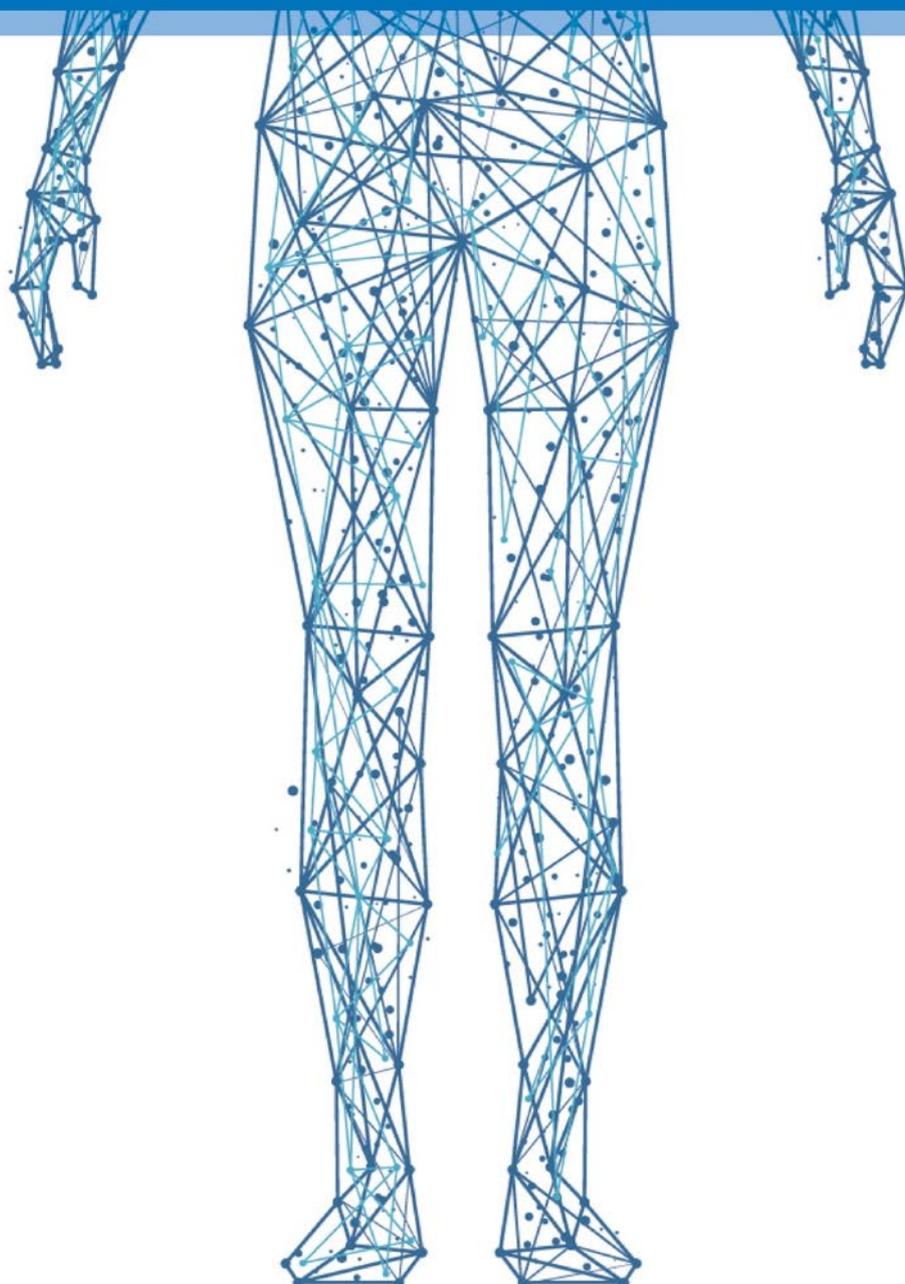


Una definición de caso clínico de afección pos-COVID-19 por el proceso de consenso Delphi

6 de octubre de 2021



Organización
Mundial de la Salud



Una definición de caso clínico de afección pos-COVID-19 por el proceso de consenso Delphi

6 de octubre de 2021



Organización
Mundial de la Salud

La OMS sigue atentamente la evolución de la situación para detectar cualquier cambio que pueda afectar al presente documento. Si apreciara algún cambio relevante, la Organización publicaría una nueva actualización. De lo contrario, este documento expirará dos años después de la fecha de publicación.

© Organización Mundial de la Salud 2021. Algunos derechos reservados. Esta obra está disponible en virtud de la licencia [CC BY-NC-SA 3.0 IGO](#).

WHO reference number:WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1

Índice

Agradecimientos	iv
Siglas y abreviaciones	v
Resumen	vi
1. La investigación en contexto	1
1.1 Evidencia previa al estudio	1
1.2 Valor añadido de este estudio	1
1.3 Implicaciones de toda la evidencia disponible	2
2. Introducción	2
3. Métodos	3
3.1 Diseño del estudio.....	3
3.2 Participantes en el estudio	3
3.3 Procedimientos del estudio	3
4. Plan estadístico	4
4.1 Poder estadístico y tamaño de la muestra.....	4
4.2 Resultados primarios y secundarios	4
5. Resultados	5
6. Discusión	6
6.1 Puntos fuertes y limitaciones	6
6.2 Implicaciones para el futuro	7
7. Conclusiones	8
Cuadros y figuras	9
Figura 1. Reglas de acuerdo y umbrales del consenso y la discrepancia	9
Figura 2. Diagrama de flujo STROBE de la participación en las dos rondas Delphi	10
Figura 3. Mapa de la distribución mundial de los participantes	11
Cuadro 1. Características demográficas de los participantes.....	12
Cuadro 2. Cuestiones en las que alcanzaron consenso los participantes en cada etapa del proceso Delphi	13
Cuadro 3. Una definición de afección pos-COVID-19	14
Anexo 1. Registro de definiciones publicadas/disponibles de afección pos-COVID-19	15
Anexo 2. Puntuación de cada cuestión/variable en las Rondas 1 y 2	16
Referencias	22

Agradecimientos

Grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19: Joan B Soriano (consultor principal), Maya Allan, Carine Alsokhn, Nisreen A Alwan, Lisa Askie, Hannah E Davis, Janet V Diaz, Tarun Dua, Wouter de Groote, Robert Jakob, Marta Lado, John Marshall, Srin Murthy, Jacobus Preller, Pryanka Relan, Nicoline Schiess y Archana Seahwag.

Agradecemos a todos los participantes, y en particular a los pacientes e investigadores de pacientes con afección posterior a COVID-19 que contribuyeron con su tiempo y experiencia al presente ejercicio Delphi. También agradecemos a la profesora Paula Williamson, de la Universidad de Liverpool, Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte, por proporcionar acceso gratuito al programa informático DelphiManager y a Bridget Griffith por su apoyo técnico en la organización de datos de DelphiManager. El profesor Joan B Soriano fue consultor principal en el Equipo de Gestión Clínica de la COVID-19, del Programa de Emergencias Sanitarias de la Organización Mundial de la Salud, en Ginebra, Suiza, desde noviembre de 2020 hasta junio de 2021.

Contribuciones: Joan B Soriano, Janet V Diaz, John Marshall, Srin Murthy y Pryanka Relan redactaron el protocolo de investigación; Joan B Soriano y John Marshall elaboraron el primer borrador del manuscrito; Pryanka Relan realizó el análisis de los datos; todos los autores contribuyeron a la redacción de la versión final y la aprobaron.

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no existen conflictos de intereses en relación con este manuscrito.

Financiación: Este estudio fue financiado internamente por la OMS. Los participantes no percibieron ninguna remuneración.

Siglas y abreviaciones

CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
COVID-19	enfermedad por el coronavirus de 2019
NICE	Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica (Reino Unido)
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICS	síndrome posterior a cuidados intensivos
sida	síndrome de inmunodeficiencia adquirida
STROBE	fortalecimiento del mecanismo de presentación de informes sobre estudios observacionales en epidemiología
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana

Resumen

Antecedentes: Una proporción de las personas infectadas por el SARS-CoV-2 presentan síntomas a largo plazo. Las definiciones de esta nueva afección varían, lo que dificulta avanzar en la investigación y elaborar políticas clínicas. A lo largo de la pandemia se han propuesto distintas terminologías, incluidas COVID prolongada, COVID de larga duración o afección pos-COVID-19, esa última recomendada por la OMS. Sin embargo, sigue faltando una definición de caso clínico de esta afección normalizada a nivel mundial.

Objetivo: Nos propusimos determinar las cuestiones y variables más importantes para incluirlas en una definición de caso clínico pertinente y normalizada a nivel mundial de la afección pos-COVID-19.

Métodos: Se realizó un ejercicio Delphi de dos rondas, seguido de un proceso de consenso mixto e iterativo. Se contó con la participación de cinco grupos de partes interesadas: pacientes, pacientes-investigadores, expertos externos, personal de la OMS y otros. En la elección de los participantes se procuró obtener una representación equilibrada por edad, género, especialidad, ámbito de competencia y ubicación geográfica. Se establecieron umbrales estadísticos predefinidos para el consenso y la discrepancia.

Resultados: En la Ronda 1 hubo 265 participantes, con 241 respuestas completas y 24 respuestas incompletas. En la Ronda 2 hubo 195 participantes, con 178 respuestas completas y 17 respuestas incompletas. De una lista inicial de 14 cuestiones identificadas, en la Ronda 1 se seleccionaron 11 y en la Ronda 2 se agregó una, con un total final de 12. Cada cuestión abarcó múltiples preguntas, y en la encuesta se incluyó un total de 45 elementos. Se elaboró una definición de caso clínico con las cuestiones que alcanzaron los umbrales predefinidos y se amplió más con valores que alcanzaron la significación estadística marginal. La redacción se redujo en un proceso iterativo con pacientes y pacientes-investigadores.

Conclusión: Mediante un gran proceso de consenso mundial se elaboró una definición práctica de caso clínico de la afección pos-COVID-19 que incluye 12 dominios y que ahora se dispone para su uso en todos los entornos. Esa definición puede cambiar a medida que surjan nuevas pruebas y nuestro conocimiento de las consecuencias de la COVID-19 siga evolucionando.

1. La investigación en contexto

1.1 Evidencia previa al estudio

La mayoría de los pacientes que sufren la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) se recuperan por completo, pero algunos siguen manifestando efectos a largo plazo en diversos sistemas orgánicos, incluidos los sistemas pulmonar, cardiovascular y nervioso, así como efectos psicológicos. Esos efectos parecen producirse independientemente de la gravedad inicial de la infección, pero con mayor frecuencia en las mujeres, las personas de mediana edad y las que inicialmente tienen más síntomas. La ausencia de una única terminología y una sola definición de caso clínico se ha señalado repetidamente como una dificultad para avanzar en la investigación y en el tratamiento de estos pacientes.

1.2 Valor añadido de este estudio

Mediante una metodología Delphi, y en dos rondas, el presente estudio identificó las cuestiones y variables que debían incluirse en una definición de caso clínico de la afección pos-COVID-19, que es el nombre propuesto por la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la OMS: CIE-10 U09. Esas cuestiones y variables se clasificaron por pacientes, médicos, investigadores y otras personas, que representaban a todas las regiones de la OMS. Se elaboró una definición de caso clínico, que luego se amplió con las cuestiones que alcanzaron los umbrales predefinidos y con valores que alcanzaron la significación estadística marginal. La redacción se redujo mediante un proceso iterativo con un pequeño grupo de pacientes y pacientes-investigadores. Los participantes en la evaluación de los resultados del proceso Delphi presentaron formularios de conflicto de intereses que fueron examinados y gestionados por la unidad técnica de la OMS. No se identificaron conflictos de intereses. Se elaboró una definición con 12 cuestiones y 88 palabras (versión en inglés).

La afección pos-COVID-19 afecta a personas con un historial de infección presunta o confirmada por el SARS-CoV-2, generalmente tres meses después de contraer la COVID-19, con síntomas que duran al menos dos meses y que no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo. Los síntomas más comunes incluyen fatiga, dificultad respiratoria y disfunción cognitiva, pero también otros que generalmente afectan el funcionamiento en la vida cotidiana (véanse cuadro 3 y anexo 2). Los síntomas pueden ser de nueva aparición, tras la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19, o persistir después de la enfermedad inicial. Los síntomas también pueden fluctuar o reaparecer con el tiempo. En la población infantil, puede corresponder una definición diferente.

1.3 Implicaciones de toda la evidencia disponible

Se presenta una definición de caso clínico de la afección pos-COVID-19 basada en la evidencia existente examinada objetivamente con una metodología sólida y con umbrales estadísticos predeterminados. Esta definición es un primer paso necesario para optimizar el reconocimiento y la atención de las personas que sufren afección pos-COVID-19 en entornos comunitarios y establecimientos de salud, mientras se esperan los resultados de la investigación en curso que ensaya el uso de registros electrónicos de salud de muestras representativas de pacientes identificados en la atención primaria vinculados con la atención hospitalaria, comparados con los correspondientes a grupos de personas completamente recuperadas después de una infección aguda. Habida cuenta de las múltiples incógnitas asociadas a la historia natural y la recuperación/secuelas de la COVID-19, un debate más amplio y un mayor acuerdo con respecto a una definición deberían ayudar a la investigación y el tratamiento futuros de estos pacientes.

2. Introducción

Hasta agosto de 2021, se han notificado a la OMS más de 210 millones de casos confirmados de COVID-19 y más de 4,4 millones de defunciones por esa enfermedad (1), aunque las estimaciones superan con creces esas cifras (2). Sin embargo, la historia natural, el curso clínico y las consecuencias de esta nueva enfermedad aún no se conocen completamente (3).

Después de sufrir la infección aguda por el SARS-CoV-2 la mayoría de los pacientes de COVID-19 regresan a su estado de salud inicial, pero una proporción de ellos comunica que subsisten problemas de salud. Aún no sabemos cuántas personas están afectadas por secuelas a largo plazo después de sufrir la infección aguda por el SARS-CoV-2, pero los informes publicados indican que aproximadamente entre el 10% y el 20% de los pacientes de COVID-19 experimentan síntomas persistentes durante semanas o meses posteriores a padecer la enfermedad (4).

Diversas organizaciones y sociedades han propuesto definiciones basadas en la constelación de síntomas que afectan a las personas después de la infección aguda por el SARS-CoV-2 (**anexo 1**). En septiembre de 2020, y en respuesta a las solicitudes de los Estados Miembros, la unidad de Clasificación y Terminología de la OMS creó los códigos CEI-10 y CEI-11 para las «afecciones pos-COVID-19» (5). No obstante, la normalización de esta nomenclatura y la definición de caso clínico de la infección pos-COVID-19 siguen siendo necesarias para facilitar el debate mundial y racionalizar las metodologías de investigación, las estrategias y las políticas de gestión. El objetivo del presente estudio era determinar las cuestiones y variables más importantes para incluirlas en una definición de caso clínico pertinente y normalizada de la afección pos-COVID-19 a nivel mundial.

3. Métodos

3.1 Diseño del estudio

El protocolo de investigación está disponible en preimpresión en otra parte (6). El presente estudio es un ejercicio prospectivo de búsqueda del consenso Delphi y una encuesta iterativa mixta de expertos internos y externos, pacientes y otras partes interesadas. El método Delphi es una técnica de comunicación estructurada desarrollada originalmente como un método de pronóstico sistemático e interactivo que se basa en un panel de expertos (7,8). El método Delphi ha sido ampliamente utilizado para la investigación y tiene ciertas ventajas sobre otros enfoques de pronóstico estructurado (9,10).

3.2 Participantes en el estudio

Entre los usuarios principales de una definición de caso clínico de la afección pos-COVID-19 figurarán los pacientes, familiares y cuidadores, médicos, investigadores, grupos de promoción, responsables de formular las políticas, seguros de salud y discapacidad y medios de comunicación. Por lo tanto, nuestro objetivo era contar con una representación diversa de participantes que incluyera a médicos con experiencia en una variedad de especializaciones, mejora de la calidad y/o investigación; pacientes que han sufrido COVID-19 y sus efectos a mediano y largo plazo; investigadores; responsables de formular las políticas y otras personas de países de todas las regiones de la OMS y todos los niveles de ingresos del Banco Mundial. No hubo criterios de exclusión específicos para los participantes. En la primera página de la encuesta figuraba una declaración con el consentimiento implícito para participar en ella, que implicaba responder y devolver las encuestas.

3.3 Procedimientos del estudio

Los participantes fueron identificados a partir de la lista de médicos e investigadores de pacientes que asistieron a un seminario web de la OMS sobre la infección pos-COVID-19, titulado [Expanding our understanding of post COVID-19 condition: Webinar 2 \(who.int\)](#) (Ampliación de nuestro conocimiento de la afección pos-COVID-19); de miembros del grupo de trabajo de la OMS de investigación sobre caracterización y tratamiento clínicos de la COVID-19, que trabaja en la afección pos-COVID-19; de miembros de la red clínica de COVID-19 de la OMS que trabajan en la afección pos-COVID-19; de miembros del grupo de pacientes de LongCovidSOS y médicos y/o pacientes designados por los oficiales de gestión de casos de la oficina regional de la OMS.

Se invitó a participar a los participantes que reunían los requisitos pertinentes a través de una carta de selección en línea solicitando su participación y compromiso, junto con una explicación de los objetivos, instrucciones y resultados previstos del

estudio. La encuesta contenía una lista de opciones sobre las cuestiones y variables que cabía tener en cuenta en la definición, que inicialmente se mantuvieron lo más amplias y completas posible. Las cuestiones y variables acordadas fueron seguidas por una serie de preguntas relativas a dichas variables con valores/umbrales eventuales relacionados con cada una de ellas (**anexo 2**). Las respuestas de la encuesta fueron anónimas y solo se tabularon por grupos. Se accedió al registro de los participantes y al cuestionario Delphi a través de <https://delphimanager.liv.ac.uk/DefiningPostCOVID/Delphi>

Todas las preguntas se evaluaron en una escala Likert de 9 puntos, de 1 (menos importante) a 9 (más importante), y se pidió a los participantes que eligieran el nivel de importancia para cada variable en la definición. Dondequiera que hubiera un valor en la columna de clasificación de DelphiManager que fuera algo distinto de los valores de la escala Likert de 1 a 9, el sistema codificaba «-9», el valor asignado cuando un resultado no había sido calificado; o «10», el valor asignado a la opción «no se puede calificar».

La primera ronda del ejercicio Delphi duró 14 días, y se enviaron dos recordatorios a los participantes para que completaran la encuesta en línea. La segunda ronda, realizada cinco semanas después, utilizó un cuestionario modificado basado en comentarios iterativos y en el consenso alcanzado durante la Ronda 1, y duró ocho días, nuevamente con dos recordatorios. En la Ronda 2, se proporcionó a los participantes el número/porcentaje de encuestados que habían elegido cada respuesta, y un recordatorio de su respuesta individual en la Ronda 1. Durante cada ronda, los participantes tuvieron la oportunidad de agregar comentarios para cada elemento, y solamente durante la Ronda 1 también para añadir variables.

4. Plan estadístico

4.1 Poder estadístico y tamaño de la muestra

Nuestro objetivo fue obtener una muestra diversa de participantes de todas las partes interesadas. Teniendo en cuenta que algunos participantes podrían ser expertos en más de una categoría, se invitó a al menos 20 expertos de cada una de las cinco categorías con el objetivo de obtener un tamaño de la muestra de al menos 75-100 participantes. Habida cuenta que se permitió una tasa de no respuesta (o no deseo de participar) del 10-15%, y una tasa de abandono del 10%, el número de participantes invitados fue de por lo menos 100 (11).

4.2 Resultados primarios y secundarios

El principal resultado fue lograr un consenso sobre la importancia de incluir variables y valores en la definición. Se alcanzó un «consenso» en una pregunta si el 70% o más de las respuestas tenían una puntuación de 7 a 9 en la escala Likert de 9

puntos (**figura 1**). Se consideró que había «discrepancia» si el 35% o más de las respuestas estaban comprendidas dentro de los dos intervalos extremos de posibles opciones en la escala Likert (1 a 3 y 7 a 9). Se estimó que todas las demás combinaciones de respuestas de los participantes se consideraban un «acuerdo parcial». Para cada pregunta, se tuvieron en cuenta proporciones de consenso basadas en el número/porcentaje de encuestados (excluyendo la categoría «no es mi campo de especialización»). Por lo tanto, el denominador del consenso solo incluyó a los participantes con conocimientos y experiencia para esa pregunta específica. Las respuestas de los participantes, incluidas las características iniciales y demográficas, se analizaron utilizando estadísticas básicas como la media (desviación estándar), la mediana (amplitud intercuartil) y el intervalo. Las respuestas a todas las demás cuestiones se analizaron en proporción y se ilustraron mediante histogramas.

5. Resultados

Inicialmente, se envió un total de 747 invitaciones por correo electrónico. En la Ronda 1 hubo 265 participantes, con 241 respuestas completas y 24 respuestas incompletas. En la Ronda 2 hubo 195 participantes, con 178 respuestas completas y 17 respuestas incompletas (**figura 2**). Las características demográficas de los 265 participantes por grupo de partes interesadas, género, franja de edad, región de la OMS y grupo de ingresos del Banco Mundial se presentan en el **cuadro 1**. En la Ronda 1 hubo 61 pacientes (23,0%), 18 pacientes-investigadores (6,8%), 138 expertos externos (52,1%), 33 miembros del personal de la OMS (12,5%) y 15 «otros participantes» (5,7%). La distribución por género fue de 115 mujeres (43,4%), 147 varones (55,5%) y 3 «otros» (1,2%), con edades que oscilan entre los 20 y los 90 años o más, pero la mayoría entre los 50 y los 60 años. Se recibieron respuestas de participantes de países que representaban a todas las regiones de la OMS y todos los grupos de ingresos del Banco Mundial (**figura 3**). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el subgrupo de participantes en la Ronda 2 (**cuadro 1**).

De una lista inicial y exhaustiva de 14 cuestiones identificadas, en la Ronda 1 se seleccionaron 11, y luego se agregó una más, para sumar un total de 12 en la Ronda 2 (**cuadro 2**). Tras un ulterior debate de grupo, las cuestiones se ampliaron con umbrales y síntomas para un total de 45 elementos, específicamente, con respecto a los resultados que alcanzaron una significación marginal basada en umbrales predefinidos (**anexo 2**). Durante el proceso de revisión posterior, en una mesa redonda se incluyeron dos cuestiones que no alcanzaron completamente los umbrales predefinidos en la definición de caso clínico, a saber: *i*) «un periodo de tiempo mínimo desde el inicio de los síntomas»; y *ii*) «duración de los síntomas». Del mismo modo, la consideración de «nueva aparición» de los síntomas se amplió para incorporar «recaídas y fluctuaciones» mediante los comentarios aportados por el grupo de pacientes. Se elaboró una definición de caso clínico y ulteriormente se

amplió más con esas cuestiones/umbrales/valores, y el texto final se redujo en un debate cuantitativo/cualitativo específico entre pacientes y pacientes-investigadores (**cuadro 3**).

6. Discusión

Presentamos una definición de caso clínico de afección pos-COVID-19 que se aplicará en la comunidad y el entorno de la atención de salud para optimizar el reconocimiento y el cuidado de las personas que sufren una afección pos-COVID-19. Esta definición se elaboró mediante una metodología robusta basada en protocolos (consenso Delphi), involucrando a un grupo diverso de pacientes, cuidadores y otras partes interesadas representativos de múltiples regiones geográficas. La definición es compatible y coherente con las propuestas anteriores disponibles en otros lugares (**anexo 1**), pero es probable que cambie a medida que surjan nuevas pruebas y nuestros conocimientos de las consecuencias de la COVID-19 sigan evolucionando. Hasta la fecha ha habido diferentes intentos de definir distintos aspectos y resultados relacionados con la COVID-19 (12,13,14), pero las definiciones existentes no tienen en cuenta cómo se manifiestan en los países de ingresos bajos y medianos, y a menudo pasan por alto cuestiones que son pertinentes para diversos grupos de partes interesadas. Hasta donde sabemos, el presente ejercicio Delphi es el primero de su clase orientado a definir la afección pos-COVID-19.

Desde una perspectiva histórica, se necesitaron años para definir el VIH/sida, con los primeros casos del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) identificados en junio de 1981 y la denominación de síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) en septiembre de 1982, y más tarde, en octubre de 1985, la definición de la OMS de caso de sida a efectos de vigilancia (15). Otros ejemplos son el síndrome de intolerancia sistémica al ejercicio, anteriormente llamado síndrome de fatiga crónica (16), y más recientemente el síndrome posterior a cuidados intensivos (PICS, por su sigla en inglés) (17).

6.1 Puntos fuertes y limitaciones

Los puntos fuertes de este estudio incluyen una sólida metodología Delphi basada en protocolos y la inclusión y representación de participantes de cinco diferentes grupos de partes interesadas, procedentes de países que representan a todas las regiones de la OMS y todos los grupos de ingresos del Banco Mundial. Nuestro objetivo era superar las controversias actuales sobre la denominación de la afección utilizando la terminología de la OMS de afección pos-COVID-19 (frente a otras denominaciones como síndrome crónico de COVID-19, secuelas tardías de COVID-19, COVID-19 de larga duración, COVID-19 persistente, síndrome pos-COVID, COVID-19 pos-aguda, secuelas pos-agudas de la infección por el SARS-CoV-2,

etc.). Reconocemos la importancia del activismo de los pacientes de larga duración realizado en el marco de la campaña LongCovidSOS (18,19).

En cuanto a la metodología del estudio, se deben tener en cuenta algunas limitaciones. Se seleccionó el idioma inglés para las cuestiones prácticas, pero los ejercicios posteriores de Delphi deben incluir otros idiomas. Las tasas de respuesta en ambas rondas podrían haber sido mayores; esto era previsible, dado su comportamiento durante una pandemia. Para aumentar las tasas de respuesta, en todo el proceso se integraron las mejores prácticas (20), incluidos los mensajes introductorios y los correos electrónicos de recordatorio. Se solicitaron y obtuvieron respuestas especialmente de las regiones de África y el Mediterráneo Oriental, pero sus proporciones generales fueron inferiores a las de otras zonas geográficas. Se modificó la redacción de algunas cuestiones y variables y se agregaron nuevos elementos de la Ronda 1 a la 2, dada la insistencia entusiasta de algunos participantes. La inclusión de criterios sobre el momento de aparición y la duración de los síntomas se acordó después de la Ronda 2, aunque no se logró el consenso (ya que se consideró importante incluir el calendario). Se consideró que una tercera ronda era innecesaria y poco práctica. Dado que existen diversos mecanismos fisiopatológicos que interactúan durante y después de la infección aguda (21) y diferentes trayectorias hacia la recuperación después de la COVID-19 (22), en general podría considerarse claramente ambicioso elaborar una definición única y universal adecuada para fines clínicos, de investigación, políticos y de promoción, y para todos los niveles asistenciales y de gravedad. La definición presentada aquí (**cuadro 3**), de una extensión de 88 palabras (versión en inglés), podría considerarse que se basa en las opiniones de los participantes, y que es difícil de poner en práctica. No solo están sujetos a la subjetividad y el sesgo de los participantes el momento de aparición y la duración de los síntomas, sino también los propios síntomas. Estamos firmemente convencidos de que la celebración de un debate abierto de manera organizada e integrando la nueva evidencia, como los ensayos de cohortes prospectivos, debería ayudar a avanzar en este campo.

6.2 Implicaciones para el futuro

Como se mencionó anteriormente, es probable que la presente propuesta de definición de caso clínico sea temporal, ya que continuamente surgen nuevos datos. Los informes iniciales que describen la afección pos-COVID-19 se derivan de muestras pequeñas de pacientes, con un breve seguimiento inherente, y es probable que estén sujetos a sesgo (23), y se esclarecerán en los metaanálisis en curso (24). Una nueva investigación está examinando el uso de registros electrónicos de salud a partir de muestras representativas de pacientes identificados en la atención primaria y en otros lugares (25). Se prevé el uso de muestras de comparación de personas completamente recuperadas después de la infección aguda. Mediante el uso del análisis de conglomerados y otras herramientas matemáticas para determinar síntomas específicos y su número mínimo, podrían

identificarse formalmente todos ellos y, finalmente, agruparse para diferentes fenotipos. Es importante destacar que se podrían establecer umbrales temporales desde el inicio de la infección o la duración de los síntomas (26,27).

7. Conclusiones

La COVID-19 seguirá siendo un desafío en un futuro previsible ().i Quedan muchas respuestas pendientes en torno a la COVID-19 y sus secuelas, con nuevas preguntas que se formulan constantemente (29,30,31). La presente definición de afección pos-COVID-19 ayudará a avanzar tanto en la sensibilización como en la investigación, pero probablemente cambiará a medida que surjan nuevas pruebas y nuestro conocimiento de las consecuencias de la COVID-19 siga evolucionando.

Cuadros y figuras

Figura 1. Reglas de acuerdo y umbrales del consenso y la discrepancia

En una pregunta se alcanza un «**consenso**» si el **70% o más** de las respuestas tienen una puntuación de 7 a 9 en la escala Likert de 9 puntos.

Se considera que existe «discrepancia» si el 35% o más de las respuestas están comprendidas dentro de los dos intervalos extremos de posibles opciones en la escala Likert.

Se estima que todas las demás combinaciones de respuestas de los participantes se considerarán un «**acuerdo parcial**».

De importancia limitada			Es importante pero no fundamental			Es fundamental que se incluya			No es de mi competencia
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	
<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Figura 2. Diagrama de flujo STROBE de la participación en las dos rondas Delphi

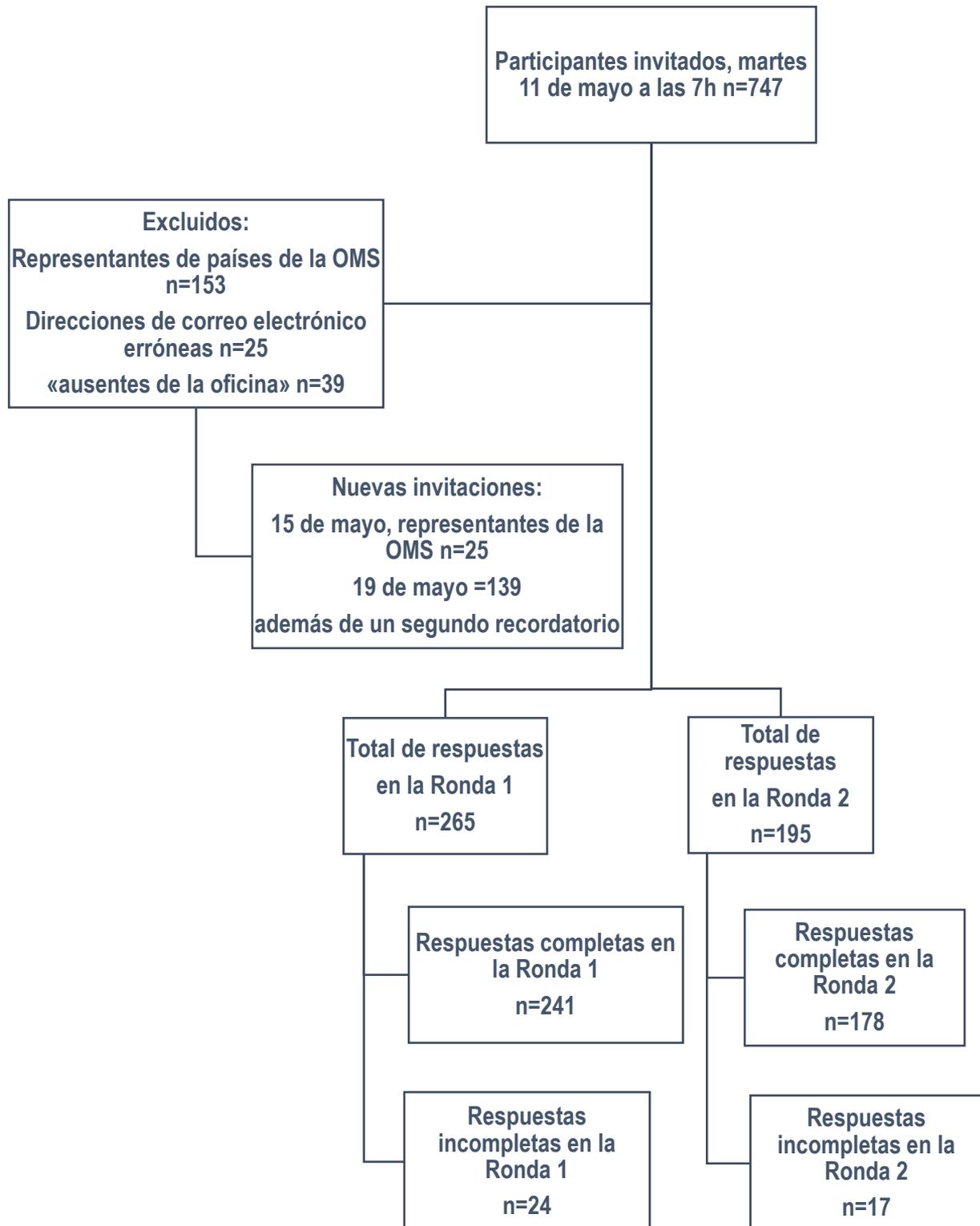
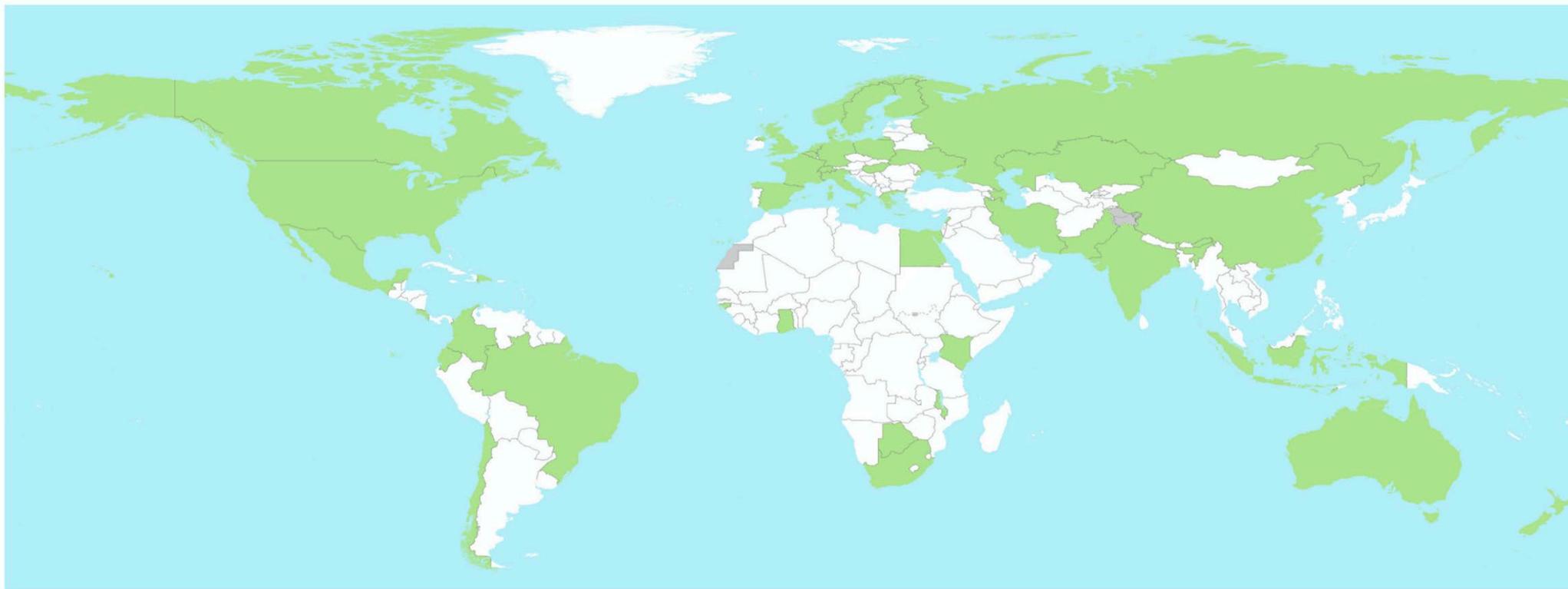


Figura 3. Mapa de la distribución mundial de los participantes

Afección pos-COVID-19 - Participantes en el proceso Delphi



Las denominaciones empleadas en esta publicación y la forma en que aparecen presentados los datos que contiene no implican, de parte de la OMS, juicio alguno sobre la condición jurídica de países, territorios, ciudades o zonas, o de sus autoridades, ni respecto de la delimitación de sus fronteras o límites. Las líneas punteadas o discontinuas del mapa representan aproximadamente las fronteras para las que es posible que no haya pleno acuerdo.

Fuente de datos: Organización Mundial de la Salud, DelphiManager
Map Production: Programa de Emergencias Sanitarias de la OMS.

Cuadro 1. Características demográficas de los participantes

Variable y valores	Ronda 1, n (%)	Ronda 2, n (%)
Grupo de partes interesadas		
Paciente	61 (23,0)	47 (24,1)
Paciente-investigador	18 (6,8)	13 (6,7)
Experto externo	138 (52,1)	103 (52,8)
Personal de la OMS	33 (12,5)	22 (11,3)
Otros	15 (5,7)	10 (5,1)
Género		
Mujer	115 (43,4)	86 (44,1)
Varón	147 (55,5)	107 (54,9)
No binario	1 (0,4)	0
Prefiere no decirlo	2 (0,8)	2 (1,0)
Franja de edad		
20 a 29 años	16 (6,0)	11 (5,6)
30 a 39 años	53 (20,0)	42 (21,5)
40 a 49 años	86 (32,5)	63 (32,3)
50 a 59 años	73 (27,5)	52 (26,7)
60 a 69 años	32 (12,1)	22 (11,3)
70 a 79 años	4 (1,5)	4 (2,1)
90 años o más	1 (0,4)	1 (0,5)
Región de la OMS		
África	9 (3,4)	8 (4,1)
América	53 (20,0)	36 (18,5)
Mediterráneo Oriental	7 (2,6)	4 (2,1)
Europa	94 (35,5)	70 (35,9)
Sudeste Asiático	10 (3,8)	8 (4,1)
Pacífico Occidental	19 (7,2)	18 (9,2)
País sin especificar	73 (27,5)	51 (26,2)
Grupo de ingresos del Banco Mundial		
Ingresos altos	140 (52,8)	110 (56,4)
Ingresos medios altos	37 (14,0)	22 (11,3)
Ingresos medios bajos	13 (4,9)	10 (5,1)
Ingresos bajos	2 (0,8)	2 (1,0)
País sin especificar	73 (27,5)	51 (26,2)
Total	265 (100)	195 (100)

Cuadro 2. Cuestiones en las que alcanzaron consenso los participantes en cada etapa del proceso Delphi

Número de la cuestión	Denominación de la cuestión
1	Antecedentes de infección por el SARS-CoV-2
2	Confirmación del SARS-CoV-2 por laboratorio
3	Periodo mínimo de tiempo de <u>3 meses</u> desde la aparición de síntomas (o desde la fecha del resultado positivo para el paciente asintomático)
4	Duración mínima de los síntomas, <u>por lo menos 2 meses</u>
5	Síntomas y/o disfunciones: disfunción cognitiva, fatiga, dificultad respiratoria, y otros
6	Número mínimo de síntomas
7	Conglomerados de síntomas
8	Naturaleza de la evolución de los síntomas: (<u>fluctuante</u> , creciente, <u>de nueva aparición</u> , persistente , <u>recurrente</u>)
9	Secuelas de complicaciones bien descritas de COVID-19 (accidente cerebrovascular, paro cardíaco, etc.)
10	Los síntomas no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo
11	Aplicación de la definición a diferentes poblaciones: <i>Incluida una definición independiente para niños, otras.</i>
12	Repercusión en el funcionamiento cotidiano

Nota: Se alcanzó el consenso en la **Ronda 1**, la *Ronda 2* y tras la deliberación del grupo de expertos del proceso Delphi.

Cuadro 3. Una definición de afección pos-COVID-19

La afección pos-COVID-19 tiene lugar en personas con **antecedentes de infección presunta o confirmada por el SARS-CoV-2**, por lo general **tres meses después de contraer la COVID-19 con la manifestación de síntomas que como mínimo duran dos meses y no se pueden explicar por un diagnóstico alternativo**. Los síntomas más comunes incluyen **fatiga, dificultad respiratoria y disfunción cognitiva**, pero también hay otros*, y generalmente **afectan el funcionamiento cotidiano**. Los síntomas pueden ser de **nueva aparición**, tras un periodo de recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19, o **persistir** desde la enfermedad inicial. Los síntomas también pueden **fluctuar** o, con el tiempo, **ser recurrentes**.

Puede aplicarse una definición independiente para los niños.

Notas:

No se requiere un número mínimo de síntomas para el diagnóstico; no obstante, se han descrito síntomas que implican a diferentes sistemas y grupos de órganos.

*En el anexo se incluye una lista completa de los síntomas descritos en las encuestas.

Definiciones:

Fluctuación – un cambio de cuando en cuando en la cantidad o calidad.

Recurrencia – recaída de las manifestaciones de la enfermedad tras un periodo de mejora.

Conglomerado – dos o más síntomas que están relacionados entre sí y que se manifiestan a la vez. Están compuestos por grupos estables de síntomas, son relativamente independientes de otros conglomerados y pueden poner de manifiesto dimensiones subyacentes específicas de síntomas (32).

Anexo 1. Registro de definiciones publicadas/disponibles de afección pos-COVID-19

Fuente	Texto
Wellcome	Los síntomas persisten más allá de cuatro semanas después de la aparición de síntomas indicativos de COVID-19 (1).
Lancet	Un número creciente de pacientes comunican síntomas que afectan múltiples órganos después de padecer la COVID-19. Abarcan desde tos y dificultad respiratoria a fatiga, cefalea, palpitations, dolor de pecho, dolor articular, limitaciones físicas, depresión e insomnio, y afectan a las personas de distintas edades. En la conferencia de la Academia China de Ciencias Médicas-Lancet celebrada el 23 de noviembre de 2020, Bin Cao presentó datos (en prensa en Lancet) sobre las consecuencias a largo plazo de la COVID-19 en pacientes en Wuhan, y alertó de que en algunos pacientes dados de alta las disfunciones y complicaciones podrían persistir durante por lo menos seis meses. La denominada COVID persistente es una creciente preocupación de salud, y se requiere actuar inmediatamente para abordarla (34).
NICE	Los signos y síntomas manifestados durante o después de una infección confirmada por la COVID-19 persisten durante más de 12 semanas y no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo (35).
Scientific American	Personas con síntomas que persisten o se manifiestan después de la infección vírica inicial, pero se desconocen su duración y patogénesis (36).
Royal Society	La ocurrencia de episodios persistentes o recurrentes de uno o más de los siguientes síntomas, dentro de x* semanas de la infección por el SARS-CoV-2 y que persisten durante y* semanas o más: fatiga intensa, capacidad de ejercicio reducida, dolor de pecho o pesadez, fiebre, palpitations, disfunción cognitiva, anosmia o agusia, vértigo y tinnitus, cefalea, neuropatía periférica, sabor metálico o amargo, erupción cutánea, dolor o inflamación articular (3). * El periodo máximo entre el momento de contraer la infección (si se conoce) y la aparición de síntomas, y la duración mínima de los síntomas, deberían especificarse en la definición.
Haute Autorité de santé, France	Tres criterios: haber manifestado una forma asintomática de COVID-19; presentar uno o más síntomas iniciales cuatro semanas después del comienzo de la enfermedad; y ninguno de esos síntomas puede explicarse por otro diagnóstico (37).
CDC	COVID prolongada: Si bien la mayoría de las personas con COVID-19 se restablecen y recobran el estado de salud normal, algunos pacientes pueden presentar síntomas que persisten durante semanas o incluso meses tras recuperarse de la enfermedad aguda. Las personas que no están hospitalizadas y sufren una forma leve de la enfermedad también pueden experimentar síntomas persistentes o posteriores (38).
Wikipedia	Afección caracterizada por secuelas a largo plazo —que persisten tras el periodo habitual de convalecencia— de la enfermedad por el coronavirus 2019 (COVID-19) (39).
Nature	COVID-19 pos-aguda con síntomas persistentes y/o complicaciones posteriores o a largo plazo de la infección por el SARS-CoV-2 más allá de cuatro semanas de la aparición de síntomas (40).

Anexo 2. Puntuación de cada cuestión/variable en las Rondas 1 y 2

Cuestión	Ronda	Texto	n	Puntuación de 1 a 3 (%)	Puntuación de 7 a 9 (%)
1	1	¿Cuán importante es « tener antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 » para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19	252	4	79
	2	Sin preguntar en la Ronda 2		-	-
2	1	¿Cuán importante es « tener antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio » para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?	253	14	51
	2	¿Cuán importante es «tener antecedentes de infección por el SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio cuando se tiene acceso a las pruebas de laboratorio» para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?	194	10	52
3	1	¿Cuán importante es «la inclusión del siguiente periodo de tiempo mínimo propuesto (en semanas) entre la aparición de síntomas de COVID-19 aguda (o, para los casos asintomáticos, desde la fecha del resultado positivo de la prueba)» para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?			
		• 4 semanas	253	29	44
		• 8 semanas	233	18	46
		• 12 semanas	230	16	60
		• 16 semanas o más	228	29	47

	2	<ul style="list-style-type: none"> ¿Cuán importante es «la inclusión del siguiente periodo de tiempo mínimo propuesto (en meses) entre la infección por el SARS-CoV-2 y la presencia de síntomas» para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19? 			
		<ul style="list-style-type: none"> 1 mes 2 meses 3 meses 4 meses 6 meses o más Sin plazo de tiempo 	194	13	46
			192	14	43
			189	14	59
			187	27	40
			184	34	37
			178	29	38
4	1	¿Cuán importante es « la inclusión de la siguiente duración mínima de los síntomas » para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?			
		<ul style="list-style-type: none"> Al menos 2 semanas Al menos 4 semanas Al menos 6 semanas Al menos 8 semanas 	243	44	31
			239	21	41
			235	23	47
			235	23	52
	2	¿Cuán importante es « la inclusión de cualesquiera de las siguientes duraciones mínimas de los síntomas » para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?			
		<ul style="list-style-type: none"> Al menos 0,5 meses (2 semanas) Al menos 1 mes (4 semanas) Al menos 1,5 meses (6 semanas) Al menos 2 meses (8 semanas) Al menos 3 meses Al menos 6 meses Sin una duración mínima 	184	38	28
			184	17	42
			183	20	42
			183	17	47
			178	23	40
			177	37	32
			171	47	27
5	1	¿Cuán importante es « cada uno de los siguientes síntomas » para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?			
		Dolor abdominal	221	27	27
		Problemas menstruales	210	32	24

		Olfato/gusto alterados	232	9	57
		Ansiedad	230	16	49
		Visión borrosa	225	17	38
		Dolor de pecho	230	7	55
		Disfunción cognitiva/confusión mental	234	3	74
		Tos	232	8	63
		Depresión	232	13	50
		Mareo	230	8	47
		Fatiga	234	2	78
		Fiebre intermitente	229	14	46
		Problemas gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, reflujo gástrico)	226	17	33
		Cefalea	226	8	56
		Problemas de memoria	230	6	65
		Dolor articular	231	8	52
		Dolores/espasmos musculares	231	5	64
		Neuralgias	225	9	49
		Aparición de nuevas alergias	222	32	27
		Sensaciones de entumecimiento y hormigueo	227	15	39
		Malestar posterior a esfuerzos	231	2	67
		Dificultad respiratoria	232	3	78
		Trastornos del sueño	231	6	62
		Taquicardia/palpitaciones	230	8	60
		Tinnitus y otros problemas auditivos	226	13	45

	2	¿Cuán importante es «incluir, además de la FATIGA, LA DIFICULTAD RESPIRATORIA Y LA DISFUNCIÓN COGNITIVA, cualesquiera de los siguientes síntomas» para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?			
		Dolor abdominal	178	29	24
		Problemas menstruales	172	34	22
		Olor/gusto alterados	180	6	61
		Ansiedad	183	15	49
		Visión borrosa	177	20	30
		Dolor de pecho	182	7	56
		Tos	181	8	58
		Depresión	180	18	46
		Mareo	181	10	39
		Fiebre intermitente	178	17	40
		Problemas gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, reflujo gástrico)	179	17	33
		Cefalea	181	8	54
		Problemas de memoria	180	4	69
		Dolor articular	181	7	53
		Dolores/espasmos musculares	180	4	63
		Neuralgias	177	11	45
		Aparición de nuevas alergias	172	36	20
		Sensaciones de entumecimiento y hormigueo	177	14	29
		Malestar posterior a esfuerzos	180	2	67
		Trastornos del sueño	179	6	65
		Taquicardia/palpitaciones	180	6	59
		Tinnitus y otros problemas auditivos	177	12	38
6	1	¿Cuán importante es « presentar un mínimo de síntomas » para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?	239	25	38
	2	Sin preguntar en la Ronda 2		-	-

7	1	¿Cuán importante es « <u>la inclusión de conglomerados de síntomas</u> » para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?	237	8	55
	2	¿Cuán importante es « <u>la inclusión de conglomerados de síntomas</u> » para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?	179	4	68
8	1	<ul style="list-style-type: none"> ¿Cuán importante es «incluir cada uno de los siguientes descriptores sobre la naturaleza de los síntomas» en la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19? Fluctuante Creciente De nueva aparición Persistente Recurrente 	231	17	52
			231	17	49
			233	7	69
			237	5	78
			230	9	62
	2	<ul style="list-style-type: none"> ¿Cuán importante es «<u>incluir, además de PERSISTENTE, otros descriptores de la naturaleza de los síntomas</u>» para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19? Fluctuante Creciente De nueva aparición Recurrente 	184	10	55
			182	22	36
			183	5	69
			183	6	65
9	1	¿Cuán importante es «incluir solo síntomas independientes de los que se cree que son una secuela de complicaciones agudas bien descritas de la COVID-19 (es decir, accidente cerebrovascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda, miocarditis, trombosis, síndrome posterior a cuidados intensivos [PICS])» en la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?	230	18	60

	2	¿Cuán importante es «excluir los síntomas que están directamente relacionados con las complicaciones agudas de la COVID-19 (como accidente cerebrovascular, síndrome de dificultad respiratoria aguda, insuficiencia renal aguda, miocarditis, trombosis, síndrome posterior a cuidados intensivos)» en la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?	180	14	63
10	1	¿Cuán importante es «que la afección pos-COVID-19 se considere un diagnóstico de exclusión determinado por un proveedor de salud cuando los síntomas no puedan explicarse por un diagnóstico alternativo» para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?	231	5	71
	2	Sin preguntar en la Ronda 2		-	-
11	1	¿Cuán importante es «que la definición de afección pos-COVID-19 pueda aplicarse a todas las poblaciones, incluidos las mujeres que están embarazadas o en el periodo después del parto; los niños pequeños; los neonatos; las personas con enfermedades crónicas; las personas que viven con el VIH; las personas mayores; o las personas inmunodeprimidas como consecuencia de otras afecciones» para la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?	230	7	69
	2	¿Cuán importante es «incluir una definición independiente de caso clínico que pueda aplicarse a la afección pos-COVID-19 en los niños»?	173	2	79
12	2	¿Cuán importante es « <u>que los síntomas manifestados repercutan en el funcionamiento cotidiano</u> » en la definición de caso clínico de afección pos-COVID-19?	178	2	77

Referencias

1. WHO coronavirus (COVID-19) dashboard. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://covid19.who.int/>, consultado el 31 de agosto de 2021).
2. COVID-19. World Health Statistics. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://www.who.int/data/gho/publications/world-health-statistics>, consultado el 31 de agosto de 2021).
3. Long Covid: what is it, and what is needed? Londres: Royal Society; 23 de octubre de 2020. DES7217.
4. GBD Long COVID Collaborators. Surviving COVID-19: a global systematic analysis of long COVID disability in 2020. (presentado para publicación).
5. Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2021 (<https://www.who.int/standards/classifications/classification-of-diseases/emergency-use-icd-codes-for-covid-19-disease-outbreak>, consultado el 31 de agosto de 2021).
6. Janet V Diaz y Joan B Soriano. A Delphi consensus to advance on a clinical case definition for post COVID-19 condition: a WHO protocol. Protocol Exchange. 2021. doi:10.21203/rs.3.pex-1480/v1 (<https://protocolexchange.researchsquare.com/article/pex-1480/v1>, consultado el 31 de agosto de 2021).
7. Dalkey N y Helmer O. An experimental application of the Delphi method to the use of experts. Management Science. 1963;9(3):458–467. doi:10.1287/mnsc.9.3.458. hdl:2027/inu.3000029301680.
8. Brown BB. Delphi process: a methodology used for the elicitation of opinions of experts. Santa Monica (CA): RAND Corporation; 1968 (<https://www.rand.org/pubs/papers/P3925.html>, consultado el 31 de agosto de 2021).
9. Green KC, Armstrong JS y Graefe A. Methods to elicit forecasts from groups: Delphi and prediction markets compared. Foresight: International Journal of Applied Forecasting. 2007 (https://repository.upenn.edu/marketing_papers/157/, consultado el 31 de agosto de 2021).
10. Rowe G y Wright G. The Delphi technique as a forecasting tool: issues and analysis. Intl J Forecasting. 1999;15(4):353–375.
11. Murphy E, Black N, Lamping D, McKee C y Sanderson C. Consensus development methods, and their use in clinical guideline development: a review. Health Technol Assess. 1998;2(3).
12. Shanbehzadeh M, Kazemi-Arpanahi H, Mazhab-Jafari K y Haghiri H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) surveillance system: development of COVID-19 minimum data set and interoperable reporting framework. J Educ Health Promot. 2020;9:203. doi:10.4103/jehp.jehp_456_20. eCollection 2020. PMID: 33062736.
13. Nasa P, Azoulay E, Khanna AK, Jain R, Gupta S, Javeri Y et al. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. Crit Care. 2021;25(1):106. doi:10.1186/s13054-021-03491-y. PMID: 33726819.
14. Schell CO, Khalid K, Wharton-Smith A, Oliwa JN, Sawe HR, Roy N et al. Essential emergency and critical care – a consensus among global clinical experts. medRxiv preimpresión. doi:<https://doi.org/10.1101/2021.03.18.21253191> (esta versión fue publicada el 25 de marzo de 2021).
15. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting--United States. Washington (DC): CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1985;34(25):373–5. PMID: 2989677.
16. Komaroff AL. Advances in understanding the pathophysiology of chronic fatigue syndrome. JAMA. 2019;322(6):499–500. doi:10.1001/jama.2019.8312. PMID: 31276153.
17. Smith S y Rahman O. Post intensive care syndrome. StatPearls Publishing; 2021.
18. Alwan NA, Burgess RA, Ashworth S, Beale R, Bhadelia N, Bogaert D et al. Scientific consensus on the COVID-19 pandemic: we need to act now. Lancet. 2020;396(10260):e71–e72. doi:10.1016/S0140-6736(20)32153-X. PMID: 33069277.
19. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. EClinicalMedicine. 2021;38:101019. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019. PMID: 34308300.
20. Burns KE, Duffett M, Kho ME, Meade MO, Adhikari NK, Sinuff T et al. A guide for the design and conduct of self-administered surveys of clinicians. CMAJ. 2008;179(3):245–52. doi:10.1503/cmaj.080372. PMID: 18663204.
21. Editorial. COVID-19 pathophysiology: looking beyond acute disease. Lancet Respir Med. 2021;9(6):545.

22. Sakurai A, Sasaki T, Kato S, Hayashi M, Tsuzuki SI e Ishihara T. Natural history of asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *N Engl J Med.* 2020;383(9):885–886. doi:10.1056/NEJMc2013020. Epub 12 de junio de 2020. PMID: 32530584.
23. Rando HM, Bennett TD, Byrd JB, Bramante C, Callahan TJ, Chute CG et al. Challenges in defining long COVID: striking differences across literature, electronic health records, and patient-reported information. medRxiv. 2021:2021.03.20.21253896. doi:10.1101/2021.03.20.21253896. Preimpresión. PMID: 33791733.
24. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H y Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2021;36:100899. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100899. eCollection junio de 2021. PMID: 34036253.
25. Soriano JB, Waterer G, Peñalvo JL y Rello J. Nefer, Sinuhe and clinical research assessing post COVID-19 condition. *Eur Respir J.* 2021;57(4):2004423. doi:10.1183/13993003.04423-2020. PMID: 33380509.
26. Sun C, Hong S, Song M, Li H y Wang Z. Predicting COVID-19 disease progression and patient outcomes based on temporal deep learning. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2021;21(1):45. doi:10.1186/s12911-020-01359-9. PMID: 33557818.
27. Lancet Digital Health. Artificial intelligence for COVID-19: saviour or saboteur? *Lancet Digit Health.* 2021;3(1):e1. doi:10.1016/S2589-7500(20)30295-8. PMID: 33735062.
28. Muller JE y Nathan DG. COVID-19, nuclear war, and global warming: lessons for our vulnerable world. *Lancet.* 2020;395(10242):1967–1968. doi:10.1016/S0140-6736(20)31379-9. Epub 12 de junio de 2020. PMID: 32539935.
29. Norton A, Olliaro P, Sigfrid L, Carson G, Hastie C, Kaushic C et al. Long COVID: tackling a multifaceted condition requires a multidisciplinary approach. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(5):601–602. doi:10.1016/S1473-3099(21)00043-8.
30. Lerner AM, Robinson DA, Yang L, Williams CF, Newman LM, Breen JJ et al. Toward understanding COVID-19 recovery: National Institutes of Health Workshop on Postacute COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021;174(7):999–1003. doi:10.7326/M21-1043. PMID: 33780290.
31. WHO Clinical case definition working group on post COVID-19 condition. Towards a universal understanding of post COVID-19 condition. *Bull World Health Organ;* 2021 (en prensa).
32. Barsevick A. Defining the symptom cluster: how far have we come? *Seminars in Oncology Nursing.* 2016;32(4):334–350.
33. Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Jóhannesson B, Pope R y Alwan NA. Why the patient-made term 'Long Covid' is needed. *Wellcome Open Research.* 2020;5:224.
34. Editorial. Facing up to long COVID. *Lancet.* 2020;396(10266):1861. doi:10.1016/S0140-6736(20)32662-3.
35. NICE guideline [NG188] COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Publicado el 18 de diciembre de 2020. Londres: Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica; 2020.
36. Barber C. The problem of 'long haul' COVID. *Scientific American.* 29 de diciembre de 2020. (<https://www.scientificamerican.com/article/the-problem-of-long-haul-covid/?print=true>, consultado el 31 de agosto de 2021).
37. Haute Autorité de Santé, France. Covid long : les recommandations de la Haute Autorité de santé. Service-Public.fr. 16 February 2021 (<https://www.service-public.fr/particuliers/actualites/A14678>, consultado el 31 de agosto de 2021).
38. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. COVID-19: your health. Washington (DC): CDC; 2021 (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>, consultado el 31 de agosto de 2021).
39. Wikipedia. Long COVID. 2021 (https://en.wikipedia.org/wiki/Long_COVID, consultado el 31 de agosto de 2021).
40. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–605. doi:10.1038/s41591-021-01283-z. PMID: 33753937.