



ORIGINALES

Condiciones Post COVID-19: un análisis de la fatiga y factores asociados

Post COVID-19 conditions: an analysis on fatigue and associated factors

Vanigleidson Silva do Nascimento¹
Maria Hellena Ferreira Brasil¹
Viviane Cordeiro de Queiroz¹
Oriana Deyze Correia Paiva Leadebal¹
Juliana Raquel Silva Souza¹
Renata Karina Reis²
Ana Cristina de Oliveira e Silva¹

¹ Universidad Federal de Paraíba. João Pessoa, Paraíba, Brasil. vanninhosilva@gmail.com

² Universidad de São Paulo. Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

<https://doi.org/10.6018/eglobal.634421>

elocation-id: e634421

Recibido: 27/10/2024

Aceptado: 14/02/2025

RESUMEN:

Objetivo: Estimar la prevalencia de fatiga post-covid-19 por autorrelato y analizar los factores asociados entre residentes del estado de Paraíba, Brasil.

Método: Se trata de un estudio transversal, del tipo encuesta online. La recogida de datos se realizó entre marzo de 2023 y marzo de 2024. Se realizó estadística descriptiva e inferencial. Se respetaron los preceptos éticos.

Resultados: Se incluyeron 263 participantes, con predominio de individuos femeninos, en el grupo de edad de 21 a 40 años, que fueron diagnosticados con Covid-19 una sola vez, que clasificaron la infección aguda como leve, vacunados contra la Covid-19, no fuman y que hacían uso de bebidas alcohólicas. La prevalencia de fatiga post-covid-19 por autorrelato fue del 90,5%. Se comprobó que los individuos que informaron de persistencia de síntomas durante más de cuatro semanas después de la infección (OR: 5,55; $p=0,000$) y aquellos que consumieron bebidas alcohólicas (OR: 2,88, $p=0,010$) presentaron mayores probabilidades de presentar fatiga.

Conclusiones: La fatiga es el síntoma más prevalente de las condiciones post-covid-19 y estuvo asociada a la persistencia de síntomas y consumo de bebidas alcohólicas.

Palabras clave: Síndrome Post Agudo de COVID-19; COVID-19; Fatiga; Consumo de bebidas alcohólicas.

ABSTRACT:

Objective: To estimate the prevalence of post-covid-19 fatigue by self-report and analyze the associated factors among residents of the state of Paraíba, Brazil.

Method: This is a cross-sectional study, of the online survey type. Data collection was carried out between March 2023 and March 2024. Descriptive and inferential statistics were performed. Ethical precepts were respected.

Results: A total of 263 participants were included, predominantly female individuals, aged between 21 and 40 years old, who were diagnosed with Covid-19 only once, who classified the acute infection as mild, vaccinated against Covid-19, non-smokers and who consumed alcoholic drinks. The prevalence of self-reported post-covid-19 fatigue was 90.5%. It was found that individuals who reported persistence of symptoms for more than four weeks after infection (OR: 5.55; $p=0.000$) and those who consumed alcoholic drinks (OR: 2.88, $p=0.010$) had a higher chance of fatigue.

Conclusions: Fatigue is the most prevalent symptom of post-covid-19 conditions and was associated with persistent symptoms and alcohol consumption.

Keywords: Post-Acute COVID-19 Syndrome; COVID-19; Fatigue; Alcohol consumption.

INTRODUCCIÓN

La infección por Sars-Cov-2 presenta persistencia de síntomas tras la fase aguda, denominada de condiciones post-Covid-19. Estas condiciones se caracterizan como síntomas que persisten por más de tres meses, con una duración mínima de dos meses y que no son explicados por otro diagnóstico⁽¹⁾. Los estudios indican que aproximadamente el 10-20% de los individuos infectados se quejan de la presencia de síntomas duraderos, independientemente de la gravedad de la infección^(2,3).

El mecanismo detrás de las condiciones post-covid-19 aún no está totalmente esclarecido, sin embargo, se observa que la tormenta de liberación de citosinas causada por la infección aguda, así como la capacidad del Sars-Cov-2 para diseminarse a través del sistema nervioso, puede causar la presentación de síntomas prolongados en varios sistemas orgánicos⁽⁴⁾.

Entre las condiciones más comunes, destaca la fatiga y el deterioro cognitivo, ya que afectan de manera importante a la calidad de vida y al desempeño de actividades diarias⁽⁵⁾. Además, los individuos pueden presentar mialgia, anosmia, cefalea, ansiedad, depresión, trastornos del sueño, entre otros⁽⁶⁾.

Los afectados por la fatiga post-covid-19 se quejan de dificultad en realizar actividades de autocuidado, movilidad, trabajo y participación en encuentros sociales y de ocio. La literatura evidencia que esta condición está presente incluso en reposo, afectando negativamente el funcionamiento físico y mental del cuerpo humano⁽⁷⁾.

En cuanto al tratamiento, las opciones terapéuticas para la fatiga son bastante limitadas, requiriendo una mirada holística del equipo multiprofesional, por tratarse de un síntoma inespecífico y debilitante. En este contexto, se hace importante la gestión de comorbilidades, el apoyo a la salud mental y la participación activa de servicios sociales⁽⁸⁾.

Considerando lo anterior, se entiende que la realización de investigaciones dirigidas al conocimiento de la fatiga post-covid-19 son de suma importancia, ya que es una condición prevalente en la población e impacta negativamente en la calidad de vida de los individuos. Por lo tanto, el objetivo del presente estudio fue estimar la

prevalencia de fatiga post-covid-19 por autorrelato y analizar los factores asociados entre residentes del estado de Paraíba, Brasil.

MÉTODO

Este es un estudio de encuesta en línea, analítico y transversal, construido de acuerdo con las recomendaciones de la Guía *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology for RDS Studies* (STROBE-RDS) y guiado por la *Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys* (CHERRIES).

La población del estudio estaba compuesta por individuos residentes en el estado de Paraíba, que tenían diagnóstico confirmado de Covid-19 (por serología, test rápido o por RT-PCR).

La muestra del estudio se constituyó por medio de muestreo estratificado. El estrato se realizó según método de asignación óptima, considerando como variable auxiliar el número de camas (clínico/adulto) para Covid-19 en cada uno de los estratos y considerando costo de selección fijo para todos los elementos de la población objetivo, como se describe en un estudio realizado anteriormente⁽⁹⁾.

El cálculo del tamaño de la muestra incluye la investigación en cada región del país, teniendo en cuenta la información de que el porcentaje de persistencia de síntomas de COVID-19 en la población residente es de 8,12%. Este porcentaje se obtuvo considerando que los casos de Covid-19 en cada región están relacionados con personas que presentan persistencia de los síntomas después de la fase aguda es de 329770 personas (lo que representaría el 50,2% de los casos aproximados), a partir de la referencia de Miranda y colaboradores⁽¹⁰⁾. De esta manera, por medio de estimaciones de la población residente en 2021 para todos los estados, considerando estimaciones para el TCU - Brasil, obtenidas en <https://datasus.saude.gov.br/populacao-residente>, fue posible presentar aproximaciones de la proporción de casos de persistencia de síntomas de Covid-19 en el estado de Paraíba (Tabla 1).

Tabla 1: Información poblacional de interés. Paraíba, Brasil, 2024.

Estado	Casos aproximados de Covid-19 (excluyendo niños)	Número estimado de casos persistentes de Covid-19 (considerando 50,2% para cada región)	Población residente (estimación 2021 – DATASUS)	Estimaciones del porcentaje de síntomas persistentes de Covid-19 en la población residente
Paraíba	656.912	329.770	4.059.905	8,12%

Fuente: elaboración propia

Es posible observar entonces que el cálculo de la muestra fue posible realizarlo con estos indicadores. Así pues, la fórmula considerada fue la siguiente ^(9,11):

$$n = \frac{N \times z^2 \times p \times (1 - p)}{p \times (1 - p) \times z^2 \times + (N - 1) \times e}$$

en que:

N: Tamaño de la población residente.

z: Cuantil de la distribución normal considerando el nivel de confianza. Para este estudio, consideramos el nivel de confianza del 95%, lo que implica que $z = 1,96$.
p: Porcentaje de referencia para el análisis (8,12% según tabla 1).
e: Margen de error. Por motivos de precisión, se decidió considerar $e = 3,3\%$.

Es importante aclarar que la información de población proporcionada en el cuadro 1 no se proporciona para cada región. Sin embargo, debido a la importancia de obtener estimaciones por región, también se consideró un procedimiento de post-estratificación, con el fin de proporcionar estimaciones óptimas para cada región. De esta forma, considerando los datos proporcionados, el tamaño de muestra resultó en 263 individuos.

Se incluyeron en el estudio individuos de ambos sexos, con edad igual o superior a 18 años, que presentaron diagnóstico confirmado de Covid-19 y que poseían acceso a internet. Se excluyeron los individuos que no residían en el estado de Paraíba antes de 2020 (inicio de la pandemia de Covid-19).

La recogida de datos se llevó a cabo entre marzo de 2023 y marzo de 2024. Para la puesta en marcha de la recogida, se contó con un equipo de colaboradores previamente formados. Los participantes fueron reclutados a través de las redes sociales. Los datos fueron recogidos por medio de un cuestionario estructurado en la plataforma REDCap®, conteniendo preguntas sobre las características sociodemográficas y clínicas.

Los datos fueron procesados en el software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versión 26.0 para Windows. El análisis se desarrolló por medio de estadística descriptiva e inferencial. Para investigar los factores asociados a la presencia de fatiga, se procedió a un análisis bivariado mediante las pruebas Chi-cuadrado y Exacto de Fisher.

Posteriormente, con el fin de estimar la razón de probabilidad (RC) u *odds ratio* (OR) para cada variable, se aplicó a las variables significativas ($p\text{-valor} \leq 0,05$) el modelo de regresión logística binaria.

Es importante considerar que todas las variables consideradas en el estudio fueron probadas para fines de modelado a partir de las variables que presentaron un $p\text{-valor}$ menor que 0,25. De esta forma, estas variables fueron incluidas simultáneamente en el modelo de regresión logística por el método *stepwise*. En el modelo final se consideraron las variables que presentaron una asociación estadísticamente significativa con $p < 0,05$.

En líneas generales, el método *stepwise* es un enfoque interactivo usado en análisis estadístico para seleccionar variables predictivas que tienen un impacto significativo en la variable de interés. En este caso, se analizó la probabilidad de aparición de fatiga y se evaluaron los resultados a través de las relaciones de oportunidad considerando las variables.

El presente estudio siguió los preceptos éticos establecidos en la Resolución 466 del Consejo Nacional de Salud (CNS/MS/BRASIL) sobre investigaciones que involucran a seres humanos. Para ello, el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en la Investigación según dictamen n° 5.542.659. Cabe destacar que los participantes de la

investigación fueron invitados a realizar la lectura del Termo de Consentimiento Libre e Informado (TCLI) y para iniciar la participación debían seleccionar la opción "Li y acepto participar en esta investigación".

RESULTADOS

Se incluyeron 263 participantes, mayoría de individuos del sexo femenino (79,8%), en la franja de edad entre 21 y 40 años (41,0%), pardos (46,8%), estado conyugal casado/unión estable (52,5%), con postgrado (30,8%), ingresos mensuales entre uno y dos salarios mínimos (39,2%) y con empleo durante la realización del estudio (58,9%).

En cuanto a las características clínicas, casi la totalidad de los pacientes que se refirieron a la fatiga como una condición persistente después de la fase aguda de Covid-19 (90,5%), de los cuales la mayoría fue diagnosticada solo una vez (51,7%), fueron vacunados contra Covid-19 (100,0%) e informaron haber sido afectados por la enfermedad antes de ser vacunados (59,7%).

En cuanto a la gravedad de la infección, la mayoría que se refirieron a fatiga informaron como leve (80,3%) y permanecieron con condiciones físicas y/o mentales debilitantes por más de cuatro semanas (78,2%). Prevalció el que informó haber hecho uso de bebidas alcohólicas durante el período de la infección (58,6%).

En el análisis bivariado hubo asociación estadísticamente significativa entre presentar persistencia de síntomas durante cuatro semanas o más y presencia de fatiga ($p=0,017$) (Tabla 2).

Tabla 2: Análisis del perfil de la muestra diagnosticada de covid-19 asociada a fatiga. Paraíba, Brasil, 2024 (n = 263).

VARIABLES	Fatiga		p-valor
	No (n= 25) n (%)	Sí (n=238) n (%)	
¿Cuántas veces has tenido un diagnóstico confirmado de Covid-19?			0,199
1	16 (64,0)	123 (51,7)	
2	8 (32,0)	87 (36,5)	
3	0 (0,0)	24 (10,1)	
4 o más	1 (4,0)	4 (1,7)	
Total	25 (100,0)	238 (100,0)	
¿Has recibido alguna vacuna contra el Covid-19?			-
No	0 (0,0)	0 (0,0)	
Sí	25 (100,0)	234 (100,0)	
Total	25 (100,0)	234 (100,0)	
¿Le diagnosticaron Covid-19 antes de vacunarse?			0,830
No	9 (36,0)	94 (40,3)	
Sí	16 (64,0)	139 (59,7)	
Total	25 (100,0)	233 (100,0)	

VARIABLES	Fatiga		p-valor
	No (n= 25) n (%)	Sí (n=238) n (%)	
Pensando en su infección más grave por Covid-19, ¿cómo la califica?			0,067
Leve	24 (96,0)	191 (80,3)	
Moderado	01 (4,0)	42 (17,6)	
Grave	0 (0,0)	05 (2,1)	
Total	25 (100,0)	238 (100,0)	
En alguno de los episodios, ¿tuvo síntomas persistentes de salud física y/o mental durante 4 semanas o más después de Covid-19?			0,017*
No	11 (44,0)	52 (21,8)	
Sí	14 (56,0)	186 (78,2)	
Total	25 (100,0)	238 (100,0)	
¿Uso de Tabaco/cigarrillos?			1,000
No	21 (87,5)	203 (86,0)	
Sí	03 (12,5)	33 (14,0)	
Total	24 (100,0)	236 (100,0)	
¿Consumo de Bebidas Alcohólicas?			0,656
No	07 (29,2)	84 (35,4)	
Sí	17 (70,8)	153 (64,6)	
Total	24 (100,0)	237 (100,0)	

Fuente: datos de la encuesta, 2024. *Asociación estadísticamente significativa, $p < 0,05$. Nota: no todos los participantes respondieron todas las preguntas, por lo tanto, se informa el número (n) en cada variable.

En el análisis de regresión logística se identificó que los individuos que presentaron algún síntoma de salud física y/o mental durante cuatro semanas o más después de la fase aguda del covid-19 y hacían uso de bebida alcohólica presentaron mayores posibilidades de informar fatiga persistente post-covid-19 (Tabla 3).

Tabla 3: Variables asociadas a la presencia de fatiga según autorrelato en residentes de Paraíba. Paraíba, Brasil, 2024 (n = 263).

VARIABLES	Odds Ratio (OR)	IC 95%*	p-valor
¿Ha tenido algún síntoma durante cuatro semanas o más?			
Sí	5,55	(2,88 – 10,70)	0,000†
No	-		
Uso de Bebidas Alcohólicas			
Sí	2,88	(1,21-4,31)	0,010†
No	1,00	-	

Fuente: datos de la encuesta, 2024. *IC95%: intervalo de confianza del 95%. †Asociación estadísticamente significativa, $p < 0,05$.

Al considerar las variables elegidas por el método *stepwise*, a partir del modelo completo que consideró todas las variables explicativas candidatas a estar relacionadas con el resultado del estudio, el modelo de regresión, se observó que las cuatro variables con mayor peso de evidencia fueron los siguientes: "Pensando en su infección más grave de COVID-19, ¿cómo califica su grado?" (IV = 0,2797);

"Persistencia de los síntomas después de 4 semanas" (IV = 0,3267); "Cuántas veces se le diagnosticó covid-19" (IV = 0,1169) y "Uso de bebidas alcohólicas" (IV = 0,0996).

DISCUSIÓN

Ha habido una tendencia creciente en las implicaciones potenciales a largo plazo de la Covid-19. Los síntomas persistentes son diversos y frecuentemente reportados entre la población. Frente a estas consideraciones, y en respuesta a la pregunta de la investigación, los hallazgos indican una alta prevalencia de fatiga entre los sobrevivientes de Covid-19 en Paraíba. Esta alta prevalencia es consistente con estudios recientes, que identifican la fatiga como uno de los síntomas persistentes más comunes después de la infección¹²⁻¹⁴.

En este contexto, una investigación realizada en Italia mostró que dos meses después de la recuperación, el 53% de los pacientes presentaba fatiga persistente, siendo el síntoma más reportado en la fase de recuperación¹⁵, lo que refuerza que la fatiga es uno de los principales síntomas de la condición post-Covid-19, donde la persistencia de los síntomas por más de cuatro semanas post-infección se mostró como factor asociado a la fatiga en el presente estudio.

Una investigación realizada en China informó que el 63% de los participantes seis meses después del alta hospitalaria por Covid-19 informaron fatiga y debilidad muscular¹⁶, sugiriendo que aunque el virus se elimina, sus efectos sobre el sistema inmunológico y la función neuromuscular pueden extenderse más allá de la fase aguda de la enfermedad.

En el ínterin, un estudio con 2.500 participantes que tuvieron Covid-19 informó que el 87% señala al menos un síntoma persistente, siendo la fatiga el síntoma más relatado¹⁷. Tomando como base estudios sobre la patógena¹⁸⁻²⁰ de la Covid-19, estos hallazgos sugieren que la persistencia de la fatiga puede estar relacionada con procesos inflamatorios continuos, así como a la disfunción mitocondrial y al estrés oxidativo inducidos por el virus.

Independientemente de la gravedad de la infección inicial, hay una persistencia de la fatiga post-Covid-19, comprometiendo la calidad de vida del paciente^{21,22}. Asimismo, el meta-análisis señala que la gravedad de la infección inicial no es un predictor para el desarrollo de la fatiga²³, lo cual se confirma con los datos de la presente investigación, mostrando que incluso aquellos que tuvieron infección leve pueden sufrir este síntoma durante largos períodos. La fatiga además de comprometer la capacidad física, trae secuelas emocionales, perjudicando la calidad de vida y funcionalidad diaria del individuo²⁰. Las pruebas indican que trastornos como la ansiedad y la depresión están asociados con la fatiga persistente, siendo un punto muy discutido como condición clave para que la fatiga se prolongue aún más²⁴.

Aunque la mayoría de los participantes en esta encuesta fueron vacunados contra el COVID-19, la prevalencia de fatiga fue todavía alta. Estos resultados son comparables a revisiones recientes que muestran que la fatiga puede persistir incluso después de la vacunación o con infecciones anteriores, y aunque la vacuna puede disminuir la gravedad de la enfermedad, no descarta la posibilidad de síntomas persistentes²⁵⁻²⁷.

El consumo de bebidas alcohólicas como factor asociado a la fatiga también fue verificado en este estudio. Este hallazgo puede estar relacionado con los efectos inmunosupresores e inflamatorios del alcohol, como lo relata estudios que el consumo de alcohol puede aumentar la respuesta del organismo a la inflamación post-viral y mayor riesgo de desarrollar complicaciones post infecciones^{28,29}.

Este estudio, al centrarse en la población de Paraíba, ofrece una contribución significativa para la comprensión de la fatiga persistente en un contexto socioeconómico y epidemiológico distinto. Se observa que la mayoría de los participantes eran mujeres, con edades que varían entre 21 y 40 años. Estos datos revelan que la fatiga no parece estar estrechamente relacionada con factores demográficos tradicionales, como la edad o el sexo. En lugar de ello, estos hallazgos sugieren una conexión más fuerte con aspectos clínicos y del estilo de vida, según estudios que afirman que la persistencia de los síntomas a largo plazo está frecuentemente relacionada con la carga inflamatoria residual y los factores de riesgo subyacentes, en lugar de ser influenciadas por variables sociodemográficas^{12,13}.

Las limitaciones de este estudio se relacionan con el método transversal, que no permite hacer análisis de causa y efecto, lo cual demandaría la realización de estudios longitudinales. Además, por tratarse de la realidad de un único estado brasileño, se hace importante la realización en otros estados de Brasil, con el fin de analizar la fatiga en los diferentes contextos regionales y socioeconómicos. Sin embargo, se cree que los resultados presentados son importantes para el conocimiento sobre la fatiga post-covid-19 en la población, así como los factores asociados a tal desenlace. A partir de esto, es posible delinear estrategias para la conducción terapéutica de esta condición.

CONCLUSIÓN

La presente investigación proporciona datos sobre la fatiga post-covid-19 en la población de Paraíba, Brasil, realidad aún escasa en la literatura científica. Los individuos que informaron de la persistencia de síntomas durante cuatro semanas o más y el uso de bebidas alcohólicas tenían mayores posibilidades de presentar fatiga.

Los resultados refuerzan la necesidad de desarrollar y mejorar estrategias de rehabilitación específicas para las condiciones post-covid-19, con el fin de reducir el impacto negativo de este síntoma en la vida cotidiana y calidad de vida. Además, el seguimiento continuo de estos pacientes es crucial para entender la evolución temporal de estos síntomas y planificar intervenciones terapéuticas eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. Doi: <https://doi.org/10.17226/27768>
2. Hartung TJ, Bahmer T, Chaplinskaya-Sobol I, Deckert J, Endres M, Franzpötter K, et al. Predictors of non-recovery from fatigue and cognitive deficits after COVID-19:

- a prospective, longitudinal, population-based study. *EClinicalMedicine*. 2024; 69:102456. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102456>
3. Luo D, Mei B, Wang Piao, Li X, Chen X, Wei G, et al. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2024; 30(3):328-35. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2023.10.016>
 4. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2022; 94(1):253-62. Doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.27309>
 5. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022; 101:93-135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
 6. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, Seal SM, Battaglini D, Fanning J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022; 434:120162. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>
 7. Campos MC, Nery T, Starke AC, de Bem Alves AC, Speck AE, S Aguiar A. Post-viral fatigue in COVID-19: A review of symptom assessment methods, mental, cognitive, and physical impairment. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022; 142:104902. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104902>
 8. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021; 114(9):428-42. Doi: <https://doi.org/10.1177/01410768211032850>
 9. Valliant R, Dever J, Kreuter F. Practical Tools for Designing and Weighting Survey Samples. *Statistics for Social and Behavioral Sciences*. 2013; 51:203-255. Disponível em: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4614-6449-5_9
 10. Miranda DAP, Gomes SVC, Filgueiras PS, Corsini CA, Almeida NBF, Silva RA, et al. Long COVID-19 syndrome: a 14-months longitudinal study during the two first epidemic peaks in Southeast Brazil. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. 2022; 116(11). Doi: <https://doi.org/10.1093/trstmh/trac030>
 11. Cochran WG. *Sampling Techniques*. 3. ed. John Wiley & Sons: New York; 1977.
 12. Nehme M, Braillard O, Chappuis F, Courvoisier DS, Guessous I. Persistent fatigue and cognitive impairment following COVID-19: a population-based cohort study. *Lancet Regional Health Europe*. 2022;12:100284. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100284>
 13. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626-31. Doi: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
 14. Nehme M, Chappuis F, Kaiser L, Assal F, Guessous I. The Prevalence, Severity, and Impact of Post-COVID Persistent Fatigue, Post-Exertional Malaise, and Chronic Fatigue Syndrome. *J Gen Intern Med*. 2023;38:835-9. Doi: <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07882-x>
 15. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784. Doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
 16. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(6):603-5. Doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

17. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397(10270):220-32. Doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
18. Goërtz YM, Herck MV, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FV, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome?. *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542-2020. Doi: <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
19. Guarnieri JW, Dybas JM, Fazelinia H, Kim MS, Frere J, Zhang Y, et al. Core mitochondrial genes are down-regulated during SARS-CoV-2 infection of rodent and human hosts. *Sci Transl Med*. 2023;15(708):eabq1533. Doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abq1533>
20. Gain C, Song S, Angtuaco T, Satta S and Kelesidis T. The role of oxidative stress in the pathogenesis of infections with coronaviruses. *Front Microbiol*. 2023; 13(1111930). Doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1111930>
21. Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ, Xerife ZA, Bime C, Quilan E, et al. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *eLife*. 2023; 12. Doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.86014>
22. Walker S, Goodfellow H, Pookarnjanamorakot P, Murray E, Bindman J, Blandford A, et al. Impact of fatigue as the primary determinant of functional limitations among patients with post-COVID-19 syndrome: a cross-sectional observational study. *BMJ Open*. 2023;13. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-069217>
23. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A, Beauvils E, Boubao-Tournois C, Laribi D, et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(2):258-63. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>
24. Azzam A, Khaled H, Refaey N, Mohsen S, El-Eman AO, Dawood N, et al. The burden of persistent symptoms after COVID-19 (long COVID): a meta-analysis of controlled studies in children and adults. *Virology*. 2024; 21:16. Doi: <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02284-3>
25. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Medicine*. 2023; 2:e000385. Doi: <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000385>
26. Reardon S. Long COVID risk falls only slightly after vaccination, huge study shows. *Nature*. 2022. Doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-022-01453-0>
27. Ledford H. Do vaccines protect against long COVID? What the data say. *Nature*. 2021; 599(7886):546-8. Doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-021-03495-2>
28. Malik M, Yagan L, Zakaria D. New onset of acute and chronic hepatic diseases post-COVID-19 infection: a systematic review. *Biomedicine*. 2024; 12(9):2065. Doi: <https://doi.org/10.3390/biomedicine12092065>
29. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Lobo CR, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(2). Doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.0830>

ISSN 1695-6141

© COPYRIGHT Servicio de Publicaciones - Universidad de Murcia