

COVID CRÓNICO: ¿UNA NUEVA ENFERMEDAD?

MATIAS MIROFSKY¹, HUGO CATALANO²

¹Hospital Municipal de Agudos Dr. Leonidas Lucero, Bahía Blanca, ²Hospital Alemán, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Matias Mirofsky, Hospital Municipal de Agudos Dr. Leonidas Lucero, Estomba 968, 8000 Bahía Blanca, Provincia Buenos Aires, Argentina

E-mail: mmirofsky@gmail.com

Recibido: 6-III-2024

Aceptado: 11-VI-2024

Resumen

Se define prevención cuaternaria como el conjunto de intervenciones que evita o atenúa las consecuencias de la actividad innecesaria o excesiva del intervencionismo médico y del sistema sanitario. La definición de una nueva enfermedad es un proceso complejo que involucra la identificación, caracterización y descripción de un cuadro clínico que no ha sido previamente reconocida o documentada. Desde mediados del año 2020 se utiliza el término COVID crónico/long COVID para describir la presencia de signos y síntomas luego de una infección aguda por SARS-CoV-2, con múltiples terminologías y definiciones en la literatura internacional. Los síndromes post-infecciosos, la encefalomielitis mialgia y la fibromialgia, son algunas de las enfermedades que tienen similitudes con el COVID crónico. En este artículo se presenta un análisis relacionando los conceptos de nueva enfermedad y prevención cuaternaria con el COVID crónico y otras enfermedades descritas en la literatura.

Palabras clave: prevención cuaternaria, COVID crónico, encefalomielitis miálgica, síndromes post-infecciosos, fibromialgia

Abstract

Long COVID: a new disease?

The definition of quaternary prevention as the set of interventions that avoids or mitigates the conse-

quences of unnecessary or excessive activity of medical interventionism and the health system. The definition of a new disease is a complex process that involves the identification, characterization and description of a medical condition that has not been previously recognized or documented. Since mid-2020, the term chronic COVID/long COVID has been used to describe the presence of signs and symptoms after an acute SARS-CoV-2 infection, with multiple terminologies and definitions in international literature. Post-infectious syndromes, myalgia encephalomyelitis and fibromyalgia, are some of the diseases that have similarities with chronic COVID. This article presents an analysis relating the concepts of new disease and quaternary prevention with chronic COVID and other diseases described in the literature.

Key words: quaternary prevention, long COVID, myalgic encephalomyelitis, post-infectious syndromes, fibromyalgia

PUNTOS CLAVE

Conocimiento actual

- El COVID crónico/long COVID surge como una nueva enfermedad en algunos pacientes que tuvieron un cuadro agudo por SARS-CoV-2. Existen numerosas terminologías y definiciones para este concepto, que

puede resultar confuso al momento de la toma de decisiones.

Contribución del artículo a conocimiento actual

- El COVID crónico/long COVID es una entidad poco caracterizada y que comparte signos y síntomas con otras enfermedades como síndrome post infecciones agudas, encefalomielitis mialgia y fibromialgia. Es necesario continuar con los estudios de investigación para dar mayor claridad a este problema de salud.

Para contextualizar esta pregunta es conveniente recordar la definición de prevención cuaternaria como “el conjunto de intervenciones que evita o atenúa las consecuencias de la actividad innecesaria o excesiva del intervencionismo médico y del sistema sanitario”^{1,2}. Uno de los aspectos de máxima relevancia en la prevención cuaternaria es la denuncia de la “mercantilización de enfermedades” (*disease mongering* en inglés)³ término crítico que se refiere a la práctica de promover la percepción de problemas comunes, ya existentes y a menudo leves como nuevas enfermedades que requieren tratamiento médico. Esta táctica, principalmente impulsada por intereses comerciales de la industria farmacéutica, busca expandir mercados al aumentar la base de consumidores potenciales, promoviendo así medicamentos y tratamientos⁴.

Dentro de las expresiones de la mercantilización de enfermedades se describen:

1) Medicalización de la vida cotidiana: donde se etiquetan síntomas comunes o previamente descriptos como trastornos médicos serios. Esto puede llevar a que personas que, como en el caso del COVID, crean que necesitan tratamiento médico para cuestiones que podrían manejarse como se hace con situaciones de enfermedad ya existentes,

2) Exageración de la prevalencia: se amplifica la percepción de la prevalencia de ciertas condiciones para crear alarma pública. La inclusión de nuevas enfermedades puede llevar a una mayor demanda de estudios y medicamentos,

3) Ampliación de los criterios diagnósticos de manera que más personas entren en la categoría de “enfermos”,

y, por último, y en relación directa con el planteo de nuestro artículo:

4) La creación de nuevas enfermedades a través de la invención o promoción de nuevas enfermedades, a menudo respaldada por estudios científicos cuestionables creando la necesidad de nuevos tratamientos⁵.

Las consecuencias de la mercantilización de enfermedades pueden resumirse en:

1) Sobremedicalización: los individuos son sometidos a tratamientos innecesarios, con el consiguiente riesgo de efectos secundarios y complicaciones. La presión para consumir medicamentos puede llevar a la sobremedicalización, reduciendo la calidad de vida y aumentando el gasto en salud sin una justificación clínica adecuada,

2) Desviación de recursos: los recursos del sistema de salud pueden desviarse hacia el tratamiento de condiciones médicamente dudosas o sobrediagnosticadas, en detrimento de enfermedades graves que realmente necesitan atención, y

3) Estigmatización: la medicalización de condiciones ya conocidas puede aumentar la estigmatización de los individuos, haciéndolos sentir enfermos o defectuosos por situaciones que forman parte del espectro de situaciones de enfermedad ya descriptos^{6,7}.

La mercantilización de enfermedades es un problema significativo que requiere una respuesta multidimensional, incluyendo la educación del público, regulación estricta y promoción de la investigación independiente, para proteger la salud pública y asegurar que los tratamientos médicos se basen en necesidades genuinas y no en estrategias comerciales.

Definir una nueva enfermedad nos expone al peligro de los falsos positivos: si alguien se siente mal, pero esa situación no significa una nueva enfermedad, se lo rotulará de un padecimiento que no existe con consecuencias que, en épocas tan sensibles como la pandemia, involucran serias amenazas a la estabilidad emocional entre otras.

La definición de una nueva enfermedad es un proceso complejo que involucra la identi-

ficación, caracterización y descripción de una condición médica que no ha sido previamente reconocida o documentada; antes de aceptar la existencia de una nueva enfermedad la medicina está obligada a considerar diez dimensiones que garantizan evitar los daños ya referidos⁸:

- Identificación de casos inusuales
- Investigación clínica
- Estudios de laboratorio
- Recopilación de datos epidemiológicos
- Comparación con enfermedades existentes
- Revisión de literatura
- Establecimiento de criterios de diagnóstico
- Comunicación y publicación
- Reconocimiento y clasificación

Identificación de casos inusuales

El primer paso suele ser la identificación de pacientes que presentan síntomas, signos o hallazgos clínicos inusuales o atípicos que no se ajustan a ninguna enfermedad existente. Esto puede ocurrir de manera esporádica o en grupos de pacientes. La pregunta en el análisis de esta dimensión es ¿Los síntomas, signos o hallazgos clínicos no se ajustan a ninguna enfermedad existente? La respuesta a esta pregunta obliga a revisar 5156 códigos en 1348 páginas de la Clasificación Internacional de enfermedades (ICD-10 CM)⁹.

Investigación clínica

Una vez que se identifican casos inusuales, debe llevarse a cabo una investigación clínica detallada para caracterizar los síntomas, la gravedad de la enfermedad, el curso clínico y cualquier factor de riesgo asociado. En este punto es necesario evaluar si las preguntas clínicas son las adecuadas y si los tipos de estudios que intentan responderlas tienen los diseños adecuados¹⁰.

Estudios de laboratorio

La sistemática de filiación de una nueva enfermedad obliga a realizar estudios de laboratorio, como análisis de sangre, imágenes médicas, biopsias u otros procedimientos diagnósticos, para obtener información adicional sobre la enfermedad y descartar que otras condiciones no sean similares y nos autoricen a definir una nueva entidad. En este punto cabe recordar los cri-

terios de validez de los estudios de diagnóstico que incluyen diseños que incorporen pacientes con duda diagnóstica, comparación con un patrón de oro independiente y la aplicación de los procedimientos diagnósticos y del patrón de oro a todos los pacientes¹¹.

Recopilación de datos epidemiológicos

Es imprescindible recopilar información sobre la incidencia y prevalencia de la presunta enfermedad, así como sobre la demografía de los pacientes afectados, para comprender mejor quiénes están en riesgo. Cohortes prospectivas y estudios caso control son de indudable valor en este paso del análisis de una nueva enfermedad¹².

Comparación con enfermedades existentes

Los investigadores, que definen una nueva enfermedad, deben comparar los hallazgos de la nueva enfermedad con las enfermedades existentes para determinar si es una entidad completamente nueva o una variante de una enfermedad conocida.

Revisión de la literatura

Se debe revisar la literatura médica existente para asegurarse de que la enfermedad no haya sido previamente descrita en el mundo. En este punto es deseable la utilización de la “lupa” de una revisión sistemática, trabajo de investigación que, como su nombre lo describe, respeta una metodología sistemática que intenta controlar los sesgos que desvíen el objetivo buscado, en este caso la definición de una nueva enfermedad¹³.

Establecimiento de criterios de diagnóstico

Los investigadores tienen que apoyarse en criterios diagnósticos específicos para la nueva enfermedad, lo que permitirá a los médicos diagnosticar casos futuros. En este punto cada criterio debe tener alta probabilidad para confirmar o descartar la sugerida nueva enfermedad¹⁴.

Comunicación y publicación

Una vez que se ha definido y caracterizado la nueva enfermedad, se debe lograr comunicar a

la comunidad médica y científica a través de publicaciones en revistas médicas y conferencias científicas no sesgadas por conflictos de interés⁸. En este punto quienes quieran demostrar transparencia deben tener en cuenta que casi el 50% de las publicaciones que consumen los profesionales de la salud tienen sesgos potenciales¹⁵.

Reconocimiento y clasificación

Las agencias de salud y organismos reguladores deben reconocer y clasificar la nueva enfermedad, lo que llevará a la asignación de un nombre oficial y la implementación de estrategias de manejo y prevención. Como recordatorio, más del 50% de las recomendaciones fuertes de la OMS están basadas en evidencias de baja o muy baja certeza¹⁶.

Proceso riguroso de identificación y caracterización

Es importante señalar que la definición de una nueva enfermedad es un proceso riguroso que involucra la colaboración entre médicos, investigadores, epidemiólogos y otros profesionales de la salud. La identificación y caracterización precisa de una nueva enfermedad son esenciales para su manejo adecuado y para proteger la salud pública de evidencias falsamente sustentadas¹⁷.

¿Existe el COVID crónico?

Desde mediados del año 2020 cuando Elisa Perego utilizó el término de *long COVID* en una red social para describir la presencia de signos y síntomas luego de una infección aguda por SARS-CoV-2¹⁸, se han sugerido numerosos nombres para esta condición: COVID prolongado, COVID persistente, COVID crónico, *long COVID*, *post COVID*, *post COVID condition*, *post acute secuela COVID*, entre muchos otros. Todos estos términos hacen referencia a una misma situación: definir la presencia de signos y síntomas luego del cuadro agudo provocado por SARS-CoV-2.

Esta situación genera dificultades, confusión al momento de tener que tomar decisiones, y conductas en relación a la atención de pacientes con signos y síntomas que traen a consideración la probabilidad de COVID crónico. En la Tabla 1 podemos observar algunas de las características que, en las numerosas definiciones de diferentes paí-

ses, organismos y entidades, se han utilizado para describir esta entidad. Todas ellas tienen como características definir hasta qué momento consideran el período agudo de la enfermedad, cómo denominan y caracterizan los períodos pasada la enfermedad aguda y qué consideraciones hacen de sus definiciones¹⁹⁻²⁸. El análisis e interpretación de las mismas permite observar que hay diferencias en los tiempos, así como en los períodos y nombres que le asignan a cada uno de ellos.

La única iniciativa de alcance internacional es la de la OMS²⁹. Representantes de los cinco continentes fueron consultados usando metodología Delphi a dos rondas para lograr una definición de lo que ellos definen como condición post COVID-19. Esta definición considera su diagnóstico luego de tres meses del período agudo de la enfermedad con síntomas que deben persistir más de dos meses, no explicado por un diagnóstico alternativo y que impacten en las actividades de la vida diaria. Destaca como síntomas relevantes a la presencia de fatiga, dificultad para respirar y disfunción cognitiva, entre otros, de comportamiento persistentes, en brotes o de nueva aparición.

¿Quiénes podrían desarrollar COVID crónico?

Es claro que todos los pacientes que fueron afectados por COVID-19 no desarrollaron cuadros clínicos similares durante el período agudo de la enfermedad. En un extremo se han observado pacientes jóvenes sin factores de riesgo ni enfermedades, que se comportaron de manera asintomática u oligosintomática y, por otro lado, pacientes adultos mayores con enfermedades o comorbilidades que presentaron cuadros graves, ingresaron en unidades de terapia intensiva por períodos prolongados con gran repercusión luego de la enfermedad aguda, complicaciones, y muchos fallecieron. De manera similar los síntomas luego del período agudo tampoco tuvieron las mismas características.

Luego de casi tres años de pandemia conocemos cuales son los factores de riesgo que predisponen a desarrollar COVID crónico³⁰. En la Tabla 2 se presentan los resultados de un metaanálisis donde se identifica la asociación entre diferentes variables y la probabilidad de desarrollar COVID crónico. Podemos observar que solo la vacunación con más de dos dosis se comporta

Tabla 1 | Comparación entre diferentes definiciones de COVID crónico/long COVID

Organización	Terminología	Definición	Observaciones
NICE - SIGN Managing the long-term effects of COVID-19 ^{20,21}	COVID-19 sintomático continuo	Signos y síntomas de COVID-19 entre 4-12 semanas	Puntos claves: incluyen signos y síntomas con marco temporal
	Síndrome post COVID-19	Signos y síntomas de COVID-19 que se presentan o persisten luego de las 12 semanas y no se explica por otro diagnóstico	
	COVID prolongado	Incluyen ambos términos anteriores	
Nalbandian A, et al Post acute COVID-19 syndrome ²⁵	COVID-19 subagudo o sintomático continuo	Síntomas y anomalías de COVID-19 entre 4-12 semanas	Puntos claves: incluyen síntomas y anomalías, con marco temporal
	Síndrome crónico o post COVID-19	Síntomas y anomalías de COVID-19 que se presentan o persisten luego de la 12 semanas y no se explica por otro diagnóstico	
CDC Post-COVID-19 conditions ^{27,28}	COVID prolongado	Síntomas que persisten luego de semanas o meses y que empeoran con la actividad física	Puntos claves: incluyen signos, síntomas, consecuencias de órganos y de hospitalización, sin marco temporal
	Consecuencias de órganos por COVID-19	Manifestaciones clínicas consecuencias del compromiso de órganos con COVID-19	
	Consecuencias del tratamiento e internación por COVID-19	Manifestaciones clínicas consecuencias de hospitalización por COVID-19	
Documento Español Intersocietario Guía clínica para la atención al paciente <i>long</i> COVID / COVID persistente ²²	Secuelas de la COVID-19 o post COVID	Síntomas posteriores a las secuelas sufridas por el daño estructural de las complicaciones sufridas	Puntos claves: incluyen signos, síntomas, consecuencias de órganos, con marco temporal
	COVID persistente o <i>long</i> COVID	Síntomas persistente pasadas las 4 e incluso 12 semanas, luego de la enfermedad aguda	
IDSA ²⁴	COVID-19 posagudo	Signos y síntomas de COVID-19 luego de 3 semanas	Puntos claves: incluye tanto síntomas como secuelas
Sociedad Catalana de Médicos de Familia y Comunitarios ²³	COVID-19 subagudo	Signos y síntomas de 4 a 12 semanas,	Puntos claves: incluyen signos, síntomas, con marco temporal
	COVID-19 crónico	Signos y síntomas luego de las 12 semanas	
Sociedad Argentina de Medicina ²⁶	COVID persistente/ <i>long</i> COVID	Síntomas persistente o nueva pasadas las 4 semanas	Puntos claves: incluyen signos, síntomas, sin marco temporal

Tabla 2 | Factores de riesgo para desarrollar COVID crónico/long COVID

Factor de riesgo	OR (IC 95%)
Sexo femenino	1.56 - (1.41-1.73)
Edad	1.21 - (1.11-1.33)
Alto IMC	1.15 - (1.08-1.23)
Tabaquismo	1.10 - (1.07-1.13)
Comorbilidades*	2.48 - (1.97-3.13)
Hospitalización o ingreso UTI	2.37 - (2.18-2.56)
Vacunación (≥ 2 dosis)	0.57 - (0.43-0.76)

Tsmpasian V, et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023; 183: 566-80

IMC: índice de masa corporal; UTI: unidad de terapia intensiva

*Ansiedad - depresión, asma, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria e inmunosupresión

como un factor de protección para desarrollar COVID crónico y que la presencia del resto de los factores de riesgo aumenta la probabilidad en un rango que va del 10% más en el caso del tabaquismo hasta casi tres veces más con la presencia de otras comorbilidades. Dentro de ellas se analizaron en orden de frecuencia ansiedad - depresión, asma, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad coronaria e inmunosupresión. Un aspecto para destacar es la alta predisposición en aquellos pacientes que estuvieron hospitalizados. Pero este concepto resulta ser muy amplio ya que no podemos identificar que factor dentro de la internación de los pacientes son predisponentes. Un paciente hospitalizado pudo estar en sala general o en unidad de terapia intensiva, sin o con apoyo de oxigenoterapia, cánula de alto flujo, ventilación no invasiva o con intubación orotraqueal, con o sin apoyo de drogas inotrópicas, vasoactivas o bajo sedación, presentar efectos adversos a los tratamientos o complicaciones intrahospitalarias y todos estos factores pueden ser causa, adyuvantes o confundidores del COVID crónico.

Conocemos hoy día el riesgo de un paciente con infección aguda por SARS-CoV-2 de desarrollar signos y síntomas descriptos en COVID crónico y podemos evaluarla respondiendo cuatro preguntas por sí o por no: ¿requirió internación hospitalaria?, ¿tiene factores de riesgo?, ¿desarrolló complicaciones durante el período agudo de la enfermedad?, y ¿desarrollo secuelas durante el período agudo de la enfermedad? Una vez obtenida las respuestas nos encontraremos

en uno de los tres escenarios. Los pacientes sin ingreso hospitalario y que no tienen factores de riesgo, no desarrollaron complicaciones ni secuelas, serían de bajo riesgo. Los pacientes sin ingreso hospitalario pero que tienen al menos un factor de riesgo y/o una complicación y/o una secuela, así como también los pacientes con ingreso hospitalario sin factores de riesgo ni desarrollo de complicaciones o secuelas, se considerarían de riesgo moderado. Por último, los pacientes con ingreso hospitalario que tienen un factor de riesgo y/o tuvieron una complicación y/o una secuela serían los de alto riesgo de desarrollar COVID crónico³¹.

COVID crónico: un viejo conocido

Pero ¿es el COVID crónico o long COVID, como se lo describe en la literatura de habla inglesa, una nueva entidad, o estamos frente a un cuadro clínico ya conocido, en circunstancias particulares?

Si analizamos que este cuadro clínico se presenta luego de un cuadro viral agudo, tenemos numerosas descripciones en la literatura de síndromes posinfecciosos agudos. Una revisión narrativa publicada por Choutka J³² describe los "síndromes agudos post-infecciosos no explicados" (PAISs, de sus siglas en inglés), no solo de causa viral sino también de causa bacteriana y parasitaria. Relacionado a causas virales y específicamente relacionado a Ébola, dengue, SARS, polio y chikungunya, se describen síndromes posinfecciosos con nombres propios. Sin embargo, otros síndromes posinfecciosos virales

por influenza, Epstein Barr, varicela zóster, pueden manifestarse luego del episodio agudo, pero no tienen denominaciones específicas que los identifiquen. En esta publicación se analizaron los síntomas presentes en estos síndromes y los agruparon en 5 categorías:

1. Intolerancia al ejercicio y fatiga
2. Síntomas gripales o de *sickness behavior*: fiebre, febrícula, mialgias, malestar o sentirse enfermo, sudoración e irritabilidad,
3. Síntomas reumatológicos: dolor articular crónico y recurrente,
4. Síntomas neuropsiquiátricos: niebla mental, deterioro en la concentración y memoria, dificultad para encontrar palabras, y
5. Síntomas específicos: alteraciones del gusto y olfato, en el caso de SARS-CoV-2.

Por otro lado, hay publicaciones que describen al síndrome de fatiga crónica o encefalomiéltis miálgica y el COVID crónico/*long COVID*, comparten similitudes³³ sugiriendo que podría tratarse de una misma entidad. El listado de signos y síntomas compartidos³⁴ es amplio: fatiga, intolerancia al ejercicio, alteraciones cognitivas, dificultades respiratorias como disnea y tos, mialgias, artralgias, cefalea, palpitaciones, ortostatismo, ansiedad, depresión y se destaca el deterioro para desarrollar actividades de la vida diaria. También se han realizado un análisis fisiológico y fisiopatológico entre ambas entidades encontrando similitudes³⁵.

Otros artículos describen la alta prevalencia y similitud entre los síntomas de fibromialgia y COVID crónico, así como el diagnóstico de fibromialgia en pacientes que han cursado cuadros agudos de COVID-19³⁶.

Conclusión

La pandemia por COVID-19 ha dado paso a la supuesta presencia de un cuadro clínico posinfeccioso multisistémico llamado COVID crónico/*long COVID*. Existen numerosas definiciones y terminología en la literatura para definir y clasificar este cuadro clínico que no ayuda al momento de analizar, estudiar y brindar tratamiento frente a esta situación. Una reciente revisión sistemática de post-COVID-19-conditions destaca la heterogeneidad de las definiciones, los períodos de tiempo, los signos y síntomas³⁷.

Por otro lado, hay cuadros clínicos descriptos en la literatura que tienen similitudes y seme-

janzas a las descripciones propuestas para COVID crónico. Entre los más frecuentes se encuentran síndrome de fatiga crónica/encefalomiéltis miálgica, fibromialgia³⁸ y el síndrome posinfeccioso agudo. Debemos agregar a este listado otro grupo de síndromes que deben considerarse en aquellos pacientes que durante su cuadro clínico agudo requirieron internación en sala o internación en unidades de terapia intensiva y que pueden estar cursando cuadros clínicos relacionados con el síndrome de miopatía - neuropatía del paciente crítico³⁹.

Pero existe un factor distintivo dentro del COVID crónico que no se ha desarrollado ni tenido en cuenta: el aislamiento. Durante la pandemia por SARS-CoV-2 los pacientes permanecieron aislados en sus domicilios y perdieron su posibilidad de trabajar, de recrearse, de mantener sus relaciones sociales. Muchos incluso perdieron sus trabajos con el impacto económico que esto representa. Incluso muchos sufrieron la pérdida de familiares, vecinos, amigos y conocidos como consecuencia de la infección por COVID-19. El aislamiento que por nueve meses se implementó en la Argentina, fue un período de pérdidas en varios aspectos de la vida de las personas y no ha sido evaluado como un factor para el desarrollo de COVID crónico. Sentimientos como miedo, incertidumbre, desesperanza, soledad, se describen en la población general durante la pandemia por SARS-CoV-2, como también el aumento de cuadros psicológicos y psiquiátricos, en los que algunos autores describen como una "pandemia paralela"⁴⁰. Pero su impacto en COVID crónico/*long COVID* es poco conocido.

Aún nos queda un largo camino para lograr un consenso en lo referente a una terminología y definición unificada de COVID crónico/*long COVID*. Así como continuar con las investigaciones relacionadas a lograr una clarificación en relación a las similitudes y semejanzas que el COVID crónico/*long COVID* tiene con otros problemas de salud.

Como señalamos en la introducción de este artículo: antes de aceptar la existencia de una nueva enfermedad la medicina está obligada a considerar las dimensiones que garantizan evitar los daños ya referidos.

Conflicto de intereses: Ninguno por declarar

Bibliografía

- De Vito EL. Prevención cuaternaria, un término aún no incluido entre los MESH. *Medicina (B Aires)* 2013; 73: 187-90.
- Prevención cuaternaria. En: <https://www.argentina.gob.ar/salud/calidadatencionmedica/prevencion-cuaternaria>.
- Shankar PR, Subish P. Disease mongering. *Singapore Med J* 2007; 48: 275-80; consultado junio 2024.
- Doran E, Henry D. Disease mongering: expanding the boundaries of treatable disease. *Intern Med J* 2008; 38: 858-61.
- Kaczmarek E. Promoting diseases to promote drugs: The role of the pharmaceutical industry in fostering good and bad medicalization. *Br J Clin Pharmacol* 2022; 88: 34-9.
- Meneu R. Life medicalization and the recent appearance of "pharmaceuticalization". *Farm Hosp* 2018; 42: 174-9.
- González-Moreno M, Saborido C, Teira D. Disease-mongering through clinical trials. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci* 2015; 51: 11-8.
- OpenAI. (2024). Cómo definir una nueva enfermedad. GPT-4 de OpenAI. En: <https://www.openai.com/chatgpt>; consultado enero 2024.
- ICD-10-CM Official Guidelines for Coding and Reporting FY 2023 -- UPDATED April 1, 2023 (October 1, 2022 - September 30, 2023). En: <https://www.cms.gov/files/document/fy-2023-icd-10-cm-coding-guidelines-updated-01/11/2023.pdf>; consultado enero 2024.
- Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002; 359: 57-61.
- Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 271: 703-7.
- Schulz KF, Grimes DA. Case-control studies: research in reverse. *Lancet* 2002; 359: 4314.
- Murad MH, Asi N, Alsawas M, Alahdab F. New evidence pyramid. *Evid Based Med* 2016; 21: 125-7.
- Letelier, Luz Maria, et al. LR examples. En: *Users' Guides to the Medical Literature: A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*, 3rd ed. McGraw-Hill Education eBooks, 2015, p 836.
- Lima JP, Mirza RD, Guyatt GH. How to recognize a trustworthy clinical practice guideline. *J Anesth Analg Crit Care* 2023; 28: 3-9.
- Sackett DL, Straus S, Richardson W et al. How to find current best evidence. En: *Evidence based medicine. How to practice and teach EBM. Second Edition* Churchill Livingstone, 2000, p 61.
- Alexander PE, Bero L, Montori VM, et al. World Health Organization recommendations are often strong based on low confidence in effect estimates. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 629-34.
- Stretton S. Systematic review on the primary and secondary reporting of the prevalence of ghost-writing in the medical literature. *BMJ Open* 2014; 4: e004777.
- Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr* 2021; 15: 869-75.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Dec 18.
- Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; 22: n136.
- Guía Clínica para la atención al paciente long covid/covid persistente. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. 2021. En: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/363-guia-clinica-para-la-atencion-al-paciente-long-covid-covid-persistente>; consultado enero 2024.
- Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18: 4350.
- Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis* 2020; 21: 1-7.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27: 601-15.
- Milione H, Zylberman M, Valentini R, et al. Recomendación práctica para la atención al paciente con LONG COVID/COVID PERSISTENTE. Sociedad Argentina de Medicina. 2021. En: <https://www.samsociedad.com.ar/noticia/recomendacion-practica-para-la-atencion-al-paciente-con-covid-persistente/1592>; consultado enero 2024.
- Centers for Disease Control and Prevention. Long COVID terms and definitions development explained. 2022. En: <https://www.covid.gov/longcovid/definitions>; consultado enero 2024.

28. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions: information for Healthcare providers. 2022. En: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covidconditions.html>; consultado enero 2024.
29. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022; 22: e102-e107.
30. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2023; 183: 566-80.
31. Sociedad Española de Directivos de la Salud (SEDISA). Documento para la atención integral al paciente post-COVID. 2021. En: <http://www.sepsiq.org/file/InformacionSM/2020-Sedisa-DocumentoAtencionIntegralPost-Covid.pdf>; consultado enero 2024.
32. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* 2022; 28: 911-23.
33. Espinosa Rodríguez P, Martínez Aguilar A, Ripoll Muñoz MP, Rodríguez Navarro MÁ. COVID persistente: ¿es en realidad una encefalomiелitis miálgica? Revisión bibliográfica y consideraciones. *Semergen* 2022; 48: 63-9.
34. Wong T, Weitzer D. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)-A systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina (Kaunas)* 2021; 57: 418.
35. Komaroff AL, Lipkin WI. ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature. *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1187163.
36. Savin E, Rosenn G, Tsur AM, et al. The possible onset of fibromyalgia following acute COVID-19 infection. *PLoS One* 2023; 18: e0281593.
37. Yang J, Markus K, Andersen KM, et al. Definition and measurement of post-COVID-19 conditions in real-world practice: a global systematic literature review. *BMJ Open* 2024; 17: e077886.
38. Martínez-Lavín M, Miguel-Álvarez A. Hypothetical framework for post-COVID 19 condition based on a fibromyalgia pathogenetic model. *Clin Rheumatol* 2023; 42: 3167-71.
39. Saif DS, Ibrahim RA, Eltabl MA. Prevalence of peripheral neuropathy and myopathy in patients post-COVID-19 infection. *Int J Rheum Dis* 2022; 25: 1246-53.
40. Mucci F, Mucci N, Diolaiuti F. Lockdown and isolation: psychological aspects of Covid-19 pandemic in the general population. *Clin Neuropsychiatry* 2020; 17: 63-4.