

Síndrome poscovid en pediatría

Post-covid syndrome in pediatrics

José Ramón Acosta Torres^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-4300-1487>

Maité Pérez Cutiño¹ <https://orcid.org/0000-0001-8677-0038>

Magela Rodríguez Prieto¹ <https://orcid.org/0000-0003-0424-9850>

¹Hospital Pediátrico Docente Cerro. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: vulcano@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome poscovid constituye una nueva enfermedad surgida pocos meses después de anunciada por la OMS el inicio de la pandemia por el virus SARS-CoV-2. Se caracteriza por persistir un cuadro clínico más de 3 meses después del inicio de los síntomas.

Objetivo: Actualizar los conocimientos relacionados con el síndrome poscovid en la población pediátrica.

Métodos: Se realizaron búsquedas en *PubMed* de artículos publicados hasta el 15 de octubre de 2021 que aborden el síndrome poscovid en pacientes diagnosticados con COVID-19 por estudios de reacción en cadena de la polimerasa con la transcriptasa inversa en tiempo real con resultados positivos.

Análisis y síntesis de la información: La frecuencia del síndrome se ubica entre 10 y 35 % en pediatría. Los síntomas más frecuentes fueron la fatiga (20 %), la disnea (55 y 60 %), dificultad para la concentración (45-60 %), cefalea (30-80 %) y el dolor torácico (35-20 %) cuya duración desde el alta hospitalaria varía entre 2 y 6 meses. Son factores de riesgo, el sexo femenino, la



gravedad al inicio de la fase aguda, poseer 5 o más síntomas en esa época y el ingreso en terapias. La patogenia es multifactorial en la que la inflamación prolongada tuvo una función importante, así como la tormenta de citocinas ocurrida durante el período de estado.

Conclusiones: El síndrome poscovid tiene repercusión sobre la salud, razón por la que debe ser indagada en la población pediátrica diagnosticada con COVID-19 y tratada por un equipo multidisciplinario de ser necesario.

Palabras clave: síndrome poscovid; COVID persistente; citocinas; SARS-CoV-2.

ABSTRACT

Introduction: The post-covid syndrome is a new disease that emerged a few months after the WHO announced the beginning of the pandemic by the SARS-CoV-2 virus. It is characterized by a persisting clinical picture for more than 3 months after the onset of symptoms.

Objective: To update the knowledge related to the post-covid syndrome in the pediatric population.

Methods: It was carried out a search in *PubMed* for articles published up to 15 October, 2021 that addressed post-COVID syndrome in patients diagnosed with COVID-19 by real-time reverse transcriptase chain reaction studies with positive results.

Analysis and synthesis of information: The frequency of the syndrome is between 10 and 35% in pediatrics. The most frequent symptoms were fatigue (20%), dyspnea (55 and 60%), difficulty in concentrating (45-60%), headache (30-80%) and chest pain (35-20%) whose duration from hospital discharge varies between 2 and 6 months. Risk factors are: female sex, severity at the beginning of the acute phase, having 5 or more symptoms at that time, and admission to intensive care units. The pathogenesis is multifactorial and prolonged inflammation played an important role, as well as cytokine storm occurring during the state period.

Conclusions: The post-covid syndrome has an impact on health, which is why it should be investigated in the pediatric population diagnosed with COVID-19 and treated by a multidisciplinary team if necessary.



Keywords: post-covid syndrome; persistent COVID; cytokines; SARS-CoV-2.

Recibido: 11/09/2022

Aceptado: 02/10/2022

Introducción

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) anuncia el comienzo de una pandemia ocasionada por la enfermedad denominada COVID-19, causada por un nuevo tipo de coronavirus designado con el acrónimo SARS-CoV-2, derivado de las palabras en idioma inglés que traducido corresponden a “síndrome respiratorio agudo severo”.⁽¹⁾

La letra A, correspondiente a la palabra “agudo”, con la evolución del término en época posterior no se correspondería con esa palabra, pues en la primavera de 2020, comenzaron a documentarse series de casos, con un cuadro clínico que permanecía por más de 3 semanas o 3 meses, que se denominó entonces COVID prolongado o síndrome poscovid (SPC), acepción que tomaremos en lo adelante.^(2,3,4)

Una característica sorprendente del SPC es que afecta a sobrevivientes de esta patema en todo el curso de la enfermedad y afecta en menor proporción a los casos clasificados como de leve a moderada intensidad y sin ingresos hospitalarios.⁽²⁾

Más preocupante aún es que el SPC también aparece en los pacientes con COVID-19 asintomático, en los que se observan alteraciones tales como disnea, fatiga, mialgia, deficiencias cognitivas, cefaleas, palpitaciones y dolor torácico, que pueden durar hasta 6 meses en 10 % de los pacientes, por otro lado, existe resistencia a considerar esta afección en pediatría.^(5,6)

Un problema serio es el de la especificidad de estas manifestaciones. No en todos estos síntomas o en aquellos que sufren un SPC, se puede justificar su causa. Por otra parte, las manifestaciones de este síndrome, se describen tras otras enfermedades agudas, como el síndrome de fatiga posviral



y el síndrome poscuidados intensivos, con los que no podrían asegurarse límites de diferenciación claros. Ocurre igualmente una situación similar en otras enfermedades infecciosas y con otros coronavirus.^(7,8)

El propósito de este artículo fue actualizar los conocimientos relacionados con el síndrome poscovid en la población pediátrica.

Métodos

Se realizaron búsquedas en *PubMed* de artículos publicados hasta el 15 de octubre de 2021, mediante combinaciones de las siguientes palabras: *Long COVID-19 childrens, or pediatric, syndrome post-covid pediatric*. Se examinaron los resúmenes de 110 trabajos y 76 de ellos se revisaron en su totalidad. Finalmente, basados en su relevancia para el tema estudiado, se incluyeron 36 artículos en la revisión. Se analizó, además, información de sitios web científicos y de salud.

Trabajos con estudios de cohorte, donde no se incluyeron niños y adolescentes menores de <18 años, no se consideraron para comentar los resultados.

Se definieron los siguientes términos:

- Como un caso COVID-19 a aquellos pacientes confirmados por laboratorio con infección por SARS-CoV-2 por el análisis de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa en tiempo real (RT-PCR) y con síntomas compatibles.
- Infección por SARS-CoV-2, se determinó como una RT-PCR positiva en un paciente con o sin síntomas.

Análisis y síntesis de la información



El síndrome poscovid

En la actualidad no existe un concepto claro, que se acepte con carácter universal para definir el SPC.⁽⁹⁾ Esta afección fue mencionada por primera vez por *Greenhalgh* y otros, como un estado asociado a COVID-19, que se extiende por más de tres semanas después del inicio de los síntomas, y COVID-19 crónico como síntomas persistentes que se desarrollan más allá de las 12 semanas después del comienzo de la enfermedad.⁽¹⁰⁾ En ambas situaciones anteriormente referidas no deben existir otros padecimientos asociados a los que se les pueda atribuir tal sintomatología.⁽⁸⁾

Shah y otros,⁽¹¹⁾ consideran el límite de tiempo de cuatro semanas y mantienen las características enunciadas mientras que para *Ortona* y otros,⁽¹²⁾ la duración debe ser de ocho semanas y la Oficina Nacional de Estadística del Reino Unido acepta para su definición un término de cinco semanas.^(13, 14)

En época posterior *Amenta* y otros,⁽¹⁵⁾ adicionan a esta definición, “que en los pacientes que permanezcan internados por tres semanas o más, se contemple que el inicio de los síntomas del período posagudo, se consideren a partir del alta hospitalaria”.⁽¹⁵⁾

Bouza comenta que en 77 pacientes adultos que al SPC se añadió la persistencia de un síntoma clínicamente relevante: alteraciones espirométricas o radiológicas en el período señalado.⁽⁷⁾

Según los criterios expuestos, aún se carece de uniformidad para definir el SPC.

Por último, a este conjunto de síntomas y signos presentes tras la COVID-19 se le denomina a lo largo del año 2021 de diferentes maneras: síndrome pos-COVID-19, condiciones poscovid-19, *long-COVID*, COVID-persistente, COVID-19 posagudo, secuelas posagudas de la COVID-19, portadores a largo plazo de COVID y síndrome poscovid crónico, por citar los más relevantes (Tabla 1).⁽¹⁶⁾

Tabla 1 - Definiciones utilizadas en la bibliografía científica sobre las manifestaciones clínicas presentes tras la fase aguda de la COVID-19

Autores	Definición en castellano	Definición utilizada en la publicación original	Tiempos considerados en la definición
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Síndrome pos-COVID-19	<i>Post-COVID-19 syndrome</i>	Más de 12 semanas
Organización Mundial de la Salud (OMS-WHO)	Condiciones pos-COVID-19	Post-COVID-19 conditions	Tras 4 semanas
Centers for Diseases Control and Prevention (CDC)y Long COVID ACTS	Condiciones pos-COVID	<i>Post-COVID conditions</i>	Más de 4 semanas
Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG)	<i>Long-COVID/COVID persistente</i>	<i>Long-COVID/COVID Persistente</i>	Más de 4 semanas
Nalbadian A, SegjaH, Gupta A, Madhavan MV, Mc Groder C, Stevens JS, <i>et al</i>	COVID-19 posaguda	<i>Post-acute COVID-19</i>	Más de 4 semanas
Al-Aly Z, Xle Y, Bowe B	Secuelas posagudas de la COVID-19	<i>Post-acute sequelae COVID-19</i>	Más de 30 días
Datta SD, Talwar A, Lee JT	Secuelas tardías de la infección por SARS-CoV-2	<i>Late sequelae of Sars-CoV-2 infection</i>	Más 4 semanas
Nath A	Portador de largo plazo COVID	<i>Long Haul COVID</i>	Más de 100 días
Fernandez de Las Peñas C, Palacios Ceña D, Gómez Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio L	Síntomas pos-COVID agudo	<i>Acute Post-COVID symptoms</i>	Más 4 semanas
Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Drazi A	Síndrome pos-COVID crónico	<i>Chronic Post-COVID syndrome</i>	Más de 12 semanas

Fuente: Tomado y modificado de Cairolí E, Revista clínica española.⁽¹⁶⁾

En el 2022, la OMS recomienda referirse a este estado como “condición post COVID-19”, pues dicha denominación no aplica causalidad, duración, y existen códigos específicos en la Clasificación Internacional de Enfermedades 10 Edición (CIE10) en el apartado U09 y la CIE-11 en el RA02 para identificarlos. Es necesario una definición universal y consensuada con sociedades, organismos y pacientes para poder estandarizar las investigaciones futuras.⁽¹⁷⁾



Clasificación

Existen varias clasificaciones propuestas para el estudio del SPC, entre ellas la enunciada por *Pavli et al*⁽⁸⁾ del Centro Médico de la Universidad de Cincinnati, donde expone 5 subtipos basados en los síntomas, duración, período de inactividad, y tiempo de aparición a saber:

- Tipo 1: pacientes con duración variable de recuperación que se relaciona directamente a la gravedad de la infección, daño orgánico y condiciones médicas adyacentes.
- Tipo 2: pacientes caracterizados por síntomas que persisten seis semanas desde el inicio de la enfermedad.
- Tipo 3: pacientes que muestra un período de inactividad o recuperación casi completa después de la infección inicial, seguida de una recurrencia de síntomas, que persisten durante al menos tres meses (Tipo 3A) o al menos seis meses (Tipo 3B).
- Tipo 4: pacientes que inicialmente se encontraban asintomáticos o sintomáticos en el momento de una prueba positiva al SRAS-CoV-2, pero desarrollaron síntomas de uno a tres meses (Tipo 4A) o al menos tres meses después (Tipo 4B), que persisten durante diferentes períodos de tiempo.
- Tipo 5: pacientes que tienen pocos o ningún síntoma en el momento de una prueba positiva al SARS-CoV-2 y experimentan una muerte súbita dentro de los próximos 12 meses.

Fernández y otros⁽¹⁸⁾ considera el SPC dividido en:

- Fase de transición: síntomas de más de 4-5 semanas potencialmente asociados con COVID-19 agudo.
 - Fase 1: síntomas agudos post-covid, desde 5 hasta 12 semanas.
 - Fase 2: síntomas prolongado post-covid, desde 12 hasta 24 semanas.
 - Fase 3: síntomas persistente post-covid, que duran más de 24 semanas.
-

Amenta y otros,⁽¹⁵⁾ propone 3 variedades:

1. Persistencia de síntomas residuales después de la recuperación de una infección aguda.
2. Persistencia de disfunción orgánica después de la recuperación inicial.
3. Nuevos síntomas o síndromes que se desarrollan después de la infección asintomática o leve.

Groff y otros,⁽¹⁹⁾ identifican tres variedades según el tiempo transcurrido: corto plazo 1 mes; a mediano plazo, de 2 a 5 meses; y a largo plazo, como 6 o más meses después del diagnóstico de COVID-19 o del alta hospitalaria.

Epidemiología

El síndrome poscovid se reconoce cada vez más, como una nueva afección clínica en el contexto de la infección por SARS-CoV-2. Su incidencia varía entre 10 y 35 %, sin embargo, se registran frecuencias altas como 85 % entre pacientes con antecedentes de hospitalización.^(4,20)

En la actualidad, no existe prueba diagnóstica para dictaminar el SPC, en consecuencia, los enfermos pueden no ser clasificados en las consultas de primer o segundo nivel en las que son atendidos. Por otro lado, es posible que los síntomas asociados, correspondan a una combinación de elementos relacionados con la pandemia y la confinación como un todo, en lugar de ser originados por un estado posinfeccioso, situación que dificulta conocer la verdadera frecuencia de esta afección en la infancia.^(21,22)

Estudios realizados asocian los factores de riesgo de padecer SPC en forma significativa, con el sexo femenino, gravedad del proceso inicial y presentar más de cinco síntomas al comienzo, así como la presencia de anticuerpos IgG anti-SARS-CoV-2 persistentemente altos.⁽²³⁾ Este último indicador se podría tomar como un medio de detección temprana de secuelas a largo plazo posteriores a la COVID-19.^(2,24)



Constituye un desafío el estudio de los factores mencionados, pues existen poblaciones infectadas por el virus SARS-CoV2 asintomáticas.⁽²⁵⁾ Se necesitan más investigaciones para evaluar este importante aspecto.

Fisiopatogenia

Su patogenia no está bien aclarada, aunque parece que se desarrolla más como una disregulación inmune en la fase posinfecciosa de la COVID-19 que como consecuencia de una hiperreplicación viral en igual fase de la infección. La patogenia del SPC en general, multifactorial y más de un mecanismo puede estar implicado en las variadas manifestaciones clínicas. La inflamación prolongada tiene un papel clave en su génesis y puede explicar las alteraciones en los órganos y sistemas.⁽⁴⁾

En la fisiopatología de los síndromes posvirales existe una interacción compleja entre las cargas virales y las respuestas de la inmunidad humoral y celular, lo que podría provocar tantos efectos inmunitarios indirectos y no inmunológicos.⁽²¹⁾

Se propone que la disfunción de las células T puede explicar el origen del SCP de manera similar a lo que ocurre en las enfermedades autoinmunes. Por ejemplo, el SARS-CoV-2 podría hacer que las células presentadoras de antígenos muestren antígenos a las células T autorreactivas en un proceso llamado activación transeúnte.⁽²⁾

Esto es consistente con los exámenes de autopsia de pacientes fallecidos con COVID-19, que muestran una gran infiltración en los pulmones y otros órganos de células T CD8+, uno de los mediadores cruciales de las reacciones autoinmunes.⁽²⁾

Entre otros factores citados, también se mencionan la presencia de citocinas, La respuesta inflamatoria exagerada (tormenta de citocinas). Se postula desde el inicio como un hecho central en el daño multiorgánico y existe relación con los síntomas posvirales, que incluyen a las moléculas de la cascada inflamatoria.^(8,21)

Sin embargo, el conocimiento disponible sobre el SPC aún es escaso y controvertido debido a la falta de una definición de consenso, así como la heterogeneidad de la población investigada y los



seguimientos diagnósticos por lo que se necesita más investigación para dilucidar su patogénesis.^(8,21) Por último, para comprender en su conjunto la fisiopatogenia de las distintas manifestaciones clínicas, a lo expresado con anterioridad se suman las alteraciones estructurales y funcionales que la infección por el virus SARS.CoV2 provoca en los distintos aparatos y sistemas de la economía.

Manifestaciones clínicas

El síndrome poscovid puede abarcar numerosos padecimientos debilitantes, y la incidencia de síntomas específicos puede variar de acuerdo a la gravedad de la infección aguda y el período de observación. Se muestran los síntomas y signos más frecuentes observados en pediatría según los estudios de *Brackel, Asadi. Ludvigsson* y otros^(6,26,27) Los mayores porcentajes corresponden a la fatiga que constituye el síntoma más común, seguido de la disnea y la dificultad para la concentración (Tabla 2).

Tabla 2 - Características clínicas de los pacientes pediátricos con síndrome poscovid

Parámetros clínicos	Serie de casos					
	<i>Brackel y otros</i> ⁽⁶⁾ N= 89		<i>Asadi y otros</i> ⁽²⁶⁾ N= 58		<i>Ludvigsson J</i> ⁽²⁷⁾ N= 5	
Edad promedio (años)	13 ± 3		13±3		12± 1,9	
Rango de la edad (años)	2-18		--		9-15	
Síntomas	No.	%	No.	%	No.	%
Fatiga	77	87	12	20	5	100
Disnea	49	55	5	9	3	60
Dificultad de concentración	40	45	-	-	2	40
Cefalea	34	38	3	29	4	80
Dolor torácico	31	35	-	-	1	20
Dolor abdominal	29	33	-	-	3	60
Mialgia	25	28	6	59	1	20
Diarrea	21	24	1	2	2	40
Pérdida de memoria	12	13	-	-	1	20
Palpitaciones	16	18	-	-	1	20
Erupción en piel	6	7	-	-	1	20
Vértigos	3	3	-	-	-	-
Niebla del cerebro	2	2	-	-	1	20
Pérdida de peso	2	2	-	-	1	20
Pérdida del apetito	2	2	-	-	1	20
Fiebre persistente	2	2	15	5	3	60
Pérdida gusto	-	-	-	-	1	20
Pérdida olfato	-	-	-	-	1	20
Otras	8	9	9	3	-	-

En relación con la mialgia, el mecanismo exacto que lo genera se desconoce, y es posible que este centrado en la producción excesiva de citocinas proinflamatorias en condiciones de hipercatabolismo y relacionado con la tensión oxidativa que promueve la producción de moléculas corrosivas y causa grave daño a los miocitos.^(28,29)

Con respecto a los síntomas cardiovasculares persistentes estos corresponden a la taquicardia, dolor torácico y la disnea. Hasta el presente no se han encontrado evidencias que admitan afirmar la existencia de una enfermedad cardíaca que faculten concluir que son la génesis del SPC, en época actual existen estudios cooperativos en marcha que permitirán aclararlo.⁽⁷⁾ Por otro lado, se invocan también alteraciones en el endotelio vascular.⁽³⁰⁾

En una cohorte de cinco pacientes pediátricos, durante la fase de convalecencia de una infección aguda por SARS-CoV-2, se produjeron cambios ecocardiográficos, como alteraciones en diámetros ventriculares principalmente ventrículo izquierdo y en la función miocárdica segmentarias o global, derrame y engrosamiento pericárdico. En el momento del examen clínico los pacientes aquejaban cansancio fácil al esfuerzo físico y palpitaciones. En la cohorte habían también enfermos asintomáticos.⁽³¹⁾

Los mecanismos hipotéticos que promueven una lesión cardíaca en la fase aguda, incluyen invasión viral directa que conduce a la inflamación y muerte de los cardiomiocitos, y mecanismos indirectos de lesión por estrés debido a insuficiencia respiratoria e hipoxemia e hiperinflamación, que se cree mediada por citocinas como interleucina (IL) -6, IL-2, IL-7, TNF (factor de necrosis tumoral) - α e IFN (interferón).⁽³²⁾

Las modificaciones del gusto y particularmente del olfato también están documentadas en la infancia en aquellos pacientes que lo comunicaron. *Wostyn*⁽³³⁾ propone la hipótesis de que las lesiones de las neuronas olfatorias pudieran determinar una reducción del flujo de salida de líquido cefalorraquídeo a través de la placa cribiforme, que en forma posterior conduce a la congestión del sistema linfático, acumulación tóxica dentro del SNC y genera el síndrome de fatiga poscovid.

Entre los síntomas neurológicos mencionados además de la fatiga y junto a la cefalea, aparece comentada la “niebla del cerebro,” la que según *Bouza* es un término utilizado para definir

síntomas variados relacionados con la memoria, caracterizados por problemas para nombrar objetos y dificultades para tomar decisiones rápidas o urgentes,⁽⁷⁾ situación atribuida a lesiones localizadas en el hipocampo, zona muy vulnerable a la infección.⁽³⁴⁾

Un estudio referente al estado del metabolismo cerebral en siete pacientes pediátricos con SCP, revela un estado hipometabólico que involucra al bulbo olfatorio con la red cerebral conectada a esta región, en particular el lóbulo temporal límbico, el tronco encefálico y el cerebelo.⁽³⁵⁾

Una situación que se debe tener presente en el diagnóstico del SPC, es aquella relacionada con los pacientes sobrevivientes de la etapa grave o crítica de la infección por SARS-CoV-2, y egresados de las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP), donde se describe el denominado síndrome posegreso de este servicio.⁽³⁶⁾

Evidencias recientes sugieren que los sobrevivientes de la UCIP, por múltiples causas, sufren variedad de déficits que afectan su salud física, neurocognitiva, emocional y social, así como el de sus familias, efectos que pueden agravarse en el contexto de la COVID-19. Más de un tercio de los supervivientes de la UCIP experimentan deterioro funcional en la etapa de recuperación inmediata, y entre el 10 y 20 % permanecen médicamente vulnerables 2 a 3 años después del alta.⁽³⁶⁾

Por último, las secuelas a largo plazo de la COVID -19 en niños no están bien descritas, como en los adultos, razón por la que deben promoverse estudios coordinados a nivel nacional e internacional, no solo en los casos agudos graves sino también en los pacientes con antecedentes de COVID agudo leve, con vistas a buscar secuelas que nos dirijan a diagnosticar esta condición a partir de la definición aprobada por consenso.

La información proporcionada en términos de las características clínicas de los pacientes pediátricos con síndrome poscovid, se basaron en la toma de definiciones sin consenso, a partir de algunos dictámenes de organismos internacionales como la OMS. Esto puede modificarse de aparecer una acepción acordada por la mayoría y disponible en el futuro.

Conclusiones

El SCP en pediatría es una realidad no totalmente comprendida, implica varios aparatos y sistema, caracterizado en la clínica por presentar fatiga, disnea, dificultades en la concentración, mialgias y dolor torácico, entre otras. Las autoridades y proveedores de salud deberán estar atento a la detección y evolución futura que presenten los enfermos pediátricos que han padecido de COVID-19, para coordinar de ser necesario, su atención, mediante un equipo multidisciplinario, para disponer de un tratamiento integral que mitigue las consecuencias de esta nueva enfermedad.

Referencias bibliográficas

1. OMS. Declaración sobre la segunda reunión del Comité de Emergencias del Reglamento Sanitario Internacional (2005) acerca del brote del nuevo coronavirus (2019-nCoV). 2020 [acceso 05/10/2021]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-](https://www.who.int/es/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-)
2. Yong S. Long COVID or post-covid-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis. 2021 [acceso 26/09/2021];53(10):737-54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024217>
3. Erol N, Alpinar A, Erol C, Sari E, Alkan K. Intriguing new faces of Covid-19: persisting clinical symptoms and cardiac effects in children. Cardiol Young. 2021 [acceso 23/9/2021]:1-7 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34407902>
4. Maltezou H, Pavli A, Tsakris A. Post-covid Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. Vaccines (Basel). 2021 [acceso 27/09/2021];9(497). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34066007>
5. Buonsenso D, Fusco C, De Rose C, Valentini P, Vergari J. Long COVID in children: Partnerships between families and paediatricians are a priority for better care. J Paediatr Child



Health. 2021 [acceso 25/09/2021];58(1):201-2. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34060675>

6. Brackel C, Lap C, Buddingh E, van Houten M, van der Sande L, Langereis E, *et al.* Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? *Pediatric Pulmonol.* 2021 [acceso 25/09/2021];56(8) 2495-2502. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102037>

7. Bouza E, Cantón R, De Lucas P, García A, García A, Gómez J, *et al.* Síndrome post-covid: Un documento de reflexión y opinión. *Rev Española Quimioter.* 2021 [acceso 15/9/2021];34(4):1-11. Disponible en: <https://seq.es/wp-content/uploads/2021/04/bouza20apr2021.pdf>

8. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou H. Post-covid syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary health care professionals. *Arch Med Res.* 2021 [acceso 15/9/2021];4(49):1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8093949/pdf/main.pdf>

9. Hageman J. Long COVID-19 or Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection in Children, Adolescents, and Young Adults. *Home Pediatr Ann.* 2021 [acceso 23/07/2021];50(6):232-3. Disponible en: <https://journals.healio.com/doi/full/10.3928/19382359-20210519-02>

10. Greenhalgh T, Knight M, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020 [acceso 05/10/2021];370:1-8. Disponible en: <https://kmendis.net/wp-content/uploads/2020/12/bmj.m3026.full.pdf>

11. Shah W, Hillman T, Playford E, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021 [acceso 26/09/2021];372:1-4. Disponible en: <https://www.spo-dz.com/wp-content/uploads/2021/01/Managing-the-long-term-effects-of-covid-19-summary-of-NICE-SIGN-and-RCGP-rapid-guideline.pdf>

12. Ortona E, Buonsenso D, Carfi A, Malorni W. Long Covid Kids study g. Long COVID: an estrogen-associated autoimmune disease? *Cell Death Discov.* 2021 [acceso 25/09/2021];7(1):77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850105>

13. Simpson F, Chew C, Lokugamage. A. Long COVID in children: the perspectives of parents and children need to be heard. *British J Gen Prac.* 2021 [acceso 25/09/2021];71(706):216. Disponible en: <https://eprints.keele.ac.uk/9540/1/216.full.pdf>



14. Bhopal S, Absoud M. Vaccinating children to prevent long covid? More caution is needed in interpreting current epidemiological data. *BMJ*. 2021 [acceso 25/09/2021];372:n520. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/372/bmj.n520.abstract>
15. Amenta E, Spallone A, Rodriguez M, Sahly H, Atmar R, Kulkarni P. Postacute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open fórum infectious diseases*. 2020 [acceso 05/10/2021];7(12):ofaa509. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7665635/>
16. Cairoli E. ¿De qué hablamos cuando hablamos de pos-COVID-19? *Rev Clin Esp*. 2021 [acceso 15/10/2021]; 221(10):614-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34305158>.
17. Soriano J, Ancochea J. Sobre la nueva condición post COVID-19. *Arch Bronconeumol*. 2021;30:1-2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.001>
18. Fernandez C, Palacios D, Gomez V, Cuadrado M, Florencio L. Defining post-covid symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-covid): An integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;28:2621. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
19. Groff D, Galan I, Sun A, Ssentongo A, Djibril M, Parsons N, *et al*. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. A Systematic Review. *JAMA*. 2021 [acceso 15/10/2021];4(10):e2128568. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2784918>
20. Wise J. Long COVID: One in seven children may still have symptoms 15 weeks after infection, data show. *BMJ*. 2021 [acceso 25/09/2021];374:n2157. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/374/bmj.n2157.abstract>
21. Stephenson T, Shafran R, De Stavola B, Rojas N, Aiano F, Amin-Chowdhury Z, *et al*. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study). *BMJ*. 2021 [acceso 26/09/2021];11(8):e052838. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34446502>
-

22. Haleemunnissa S, Didel S, Swami M, Singh K, Vyas V. Children and COVID19: Understanding impact on the growth trajectory of an evolving generation. *Child Youth Serv Rev.* 2021;120:105754. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.childyouth.2020.105754>
 23. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, *et al.* Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021 [acceso 26/09/2021];27(4):626-31. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01292-y.pdf>
 24. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E, *et al.* Post-covid-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021 [acceso 26/09/2021];27:1-7 Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34111579>
 25. Altmann D. Children and their turn to school: how much should we worry about covid-19 and long covid? *BMJ.* 2021 [acceso 29/09/2021];372:701. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n701.full.pdf>
 26. Asadi A, Nemati H, Shahisavandi M, Akbari A, Emami A, Lotfi M, *et al.* Long COVID in children and adolescents. *World J Pediatr.* 2021 [acceso 29/09/2021];17:495-9. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12519-021-00457-6.pdf>
 27. Ludvigsson J. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr.* 2021;110(3):914-21. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1111/apa.15673>
 28. Ali A, Kunugi H. Skeletal muscle damage in COVID-19: a call for action. *Medicina.* 2021;57(372):1-8. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina57040372>
 29. Dissler N, De Micheli A, Schonk M, Konnaris M, Piacentini A, Edon D, *et al.* Musculo skeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am.* 2020 [acceso 14/10/2021];102(14):1197-204. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32675661>
 30. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, Ahmad A, Comerford C, Karampini E, *et al.* Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thrombosis Haemostasis.* 2021 [acceso 29/09/2021];19(10); 2546-53.
-



Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34375505>

31. Ley L, Pérez F, López L, Noa M, Satorre J, Alfonso Y. Aspectos clínicos, epidemiológicos y cardiovasculares en niños convalecientes por COVID 19 en Villa Clara, Cuba. Rev Cubana Pediatr. 2021 [acceso 15/09/2021];93(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v93n1/1561-3119-ped-93-01-e1335.pdf>

32. Kohli U, Lodha R. Cardiac involvement in children with COVID-19. Indian Pediatr. 2020 [acceso 15/09/2021];57(10):936-40. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s13312-020-1998-0.pdf>

33. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? Med Hypoth. 2021 [acceso 11/10/2021];146:110469. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836544/>

34. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: Collateral damage? Brain Commun. .2020; 2(2) 69. DOI: <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa072>

35. Morand A, Champion J-Y, Lepine A, Bosdure E, Luciani L, Cammilleri S, *et al.* Similar patterns of [(18)F]-FDG brain PET hypometabolism in paediatric and adult patients with long COVID: a paediatric case series. Eur J Nucl Med Mol Imag. 2021;49:913–920. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05528-4>

36. Rodriguez M, Pinto N, Manning J, Kudchadkar S. Post-intensive care syndrome in paediatrics: setting our sights on survivorship. Lancet Child Adolesc Health. 2020 [acceso 21/09/2021];4(7):486-8. Disponible en: <https://nottingham-repository.worktribe.com/preview/4395448/THELANCETCHILDADOL-D-20-00453%20%282%29.pdf>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

