

Covid persistente: una mirada actual

Lourdes González R.⁽¹⁾, Consuelo Merino G.⁽¹⁾, Teresa Córdova B.⁽²⁾, Mercedes López N.⁽¹⁾

⁽¹⁾Laboratorio de Regulación y Respuesta Inmune del Cáncer, Programa Disciplinario de Inmunología, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

⁽²⁾Laboratorio de Sueño y Cronobiología, Programa Disciplinario de Fisiología y Biofísica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

SUMMARY

Persistent Covid (PC) represents a post-infectious complication of SARS-CoV-2 infection, characterized by symptoms that persist for more than 12 weeks after the acute phase. These symptoms, which include chronic fatigue, respiratory distress, cognitive dysfunction, and other multisystem effects, significantly impact the quality of life of the affected individuals. The underlying pathophysiological mechanisms are complex and not yet fully understood, although studies have suggested a multifactorial origin. Proposed factors include viral persistence, immune dysfunction, autoimmunity, endothelial dysfunction, coagulation disturbances, and gut dysbiosis. The identification of these mechanisms could facilitate the development of diagnostic and therapeutic strategies, opening new perspectives for the effective management of persistent Covid. The diagnosis of PC is complex due to the diversity of symptoms and the lack of specific biomarkers. At present, therapeutic approaches focus primarily on symptomatic relief, but further research is required to fully elucidate the mechanisms underlying PC and to develop targeted interventions. This review synthesizes current evidence on the pathophysiological mechanisms of persistent Covid-19, highlighting recent advances and identifying key areas for future research.

Keywords: Covid-19, post Covid, inflammation

Fecha recepción: 25 octubre 2024 | Fecha aceptación: 18 noviembre 2024

ENFERMEDAD COVID-19

El virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad Covid-19, ha infectado a más de 770 millones de personas en todo el mundo, con un saldo de más de 7 millones de fallecimientos⁽¹⁾. En Chile, se han reportado más de 5,4 millones de casos confirmados de Covid-19⁽²⁾ con una tasa de mortalidad nacional de 328 muertes por cada 100.000 habitantes⁽¹⁾.

El Covid-19 es una enfermedad multisistémica, cuyos síntomas principales incluyen fiebre, anosmia, ageusia, niebla mental, fatiga, tos y disnea. Además, muchos pacientes presentan síntomas gastrointestinales, alteraciones en el sueño, síntomas metabólicos y cardiovasculares⁽³⁾. La diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, hipertensión y obesidad se han identificado de manera consistente como las comorbilidades más comunes asociadas con el desarrollo de Covid-19 grave y un mayor riesgo de mortalidad⁽³⁻⁴⁾.

RESPUESTA INMUNE A SARS-CoV-2

La respuesta inmune frente al SARS-CoV-2 ha sido ampliamente estudiada, especialmente en los casos más severos de Covid-19. Se cree que el principal receptor de reconocimiento de patrones (PRR) que detecta al SARS-CoV-2 es MDA5, el cual reconoce ARN de doble hebra (dsRNA). Este reconocimiento inicia una cascada de señalización que promueve la transcripción de interferones tipo I (IFN-I)⁽⁵⁾. Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 retrasa la respuesta de IFN-I al bloquear esta vía, lo que altera la respuesta inmune temprana del huésped⁽⁶⁾. Se ha observado niveles más bajos de IFN-I e IFN-III en los pulmones y en la sangre periférica de pacientes infectados con SARS-CoV-2 en comparación con aquellos afectados por otros virus respiratorios⁽⁷⁾. Se ha reportado que alteraciones en la señalización de receptores tipo Toll (TLR) como TLR7 y TLR3 podrían contribuir al desarrollo de enfermedad grave en personas menores de 60 años^(5,8). Además, entre el 15 y el 20% de las personas mayores de 70 años presentan autoanticuerpos neutralizantes contra IFN- α , lo que resalta la importancia de la inmunidad innata mediada por IFN-I en la defensa contra la infección aguda por SARS-CoV-2^(5,8). En contraste, una producción prolongada de IFN-I podría asociarse con enfermedad grave debido al incremento de infiltrado inflamatorio pulmonar^(5,8). Esto sugiere que una calibración adecuada en la cantidad y el momento de producción de IFN-I es crítica, ya que tanto una activación excesiva como insuficiente de las vías de señalización mediada por interferones puede agravar la enfermedad.

La aparición temprana de respuestas citotóxicas mediadas por células T CD8+ y células NK se correlaciona con un adecuado *clearance* viral y una enfermedad leve o una infección asintomática⁽⁹⁾. Por otro lado, anticuerpos IgM e IgA son detectables entre los días 5 y 7 de la infección, mientras que los anti-

cuerpos IgG aparecen entre los días 7 y 10⁽⁹⁾. La presencia de células T de memoria específicas a SARS-CoV-2 en los pulmones y la sangre se correlaciona con protección clínica y pueden detectarse al menos durante ocho meses después de la infección⁽¹⁰⁾. La desregulación y el desacople entre la respuesta inmune celular y humoral puede ser importante en el desarrollo de enfermedad severa⁽¹¹⁾.

COVID PERSISTENTE

Durante la pandemia de Covid-19, se reportó que un porcentaje de las personas infectadas podría desarrollar un síndrome postinfeccioso denominado Covid persistente (CP), también conocido como Covid prolongado (LC), secuelas postagudas de la infección por SARS-CoV-2 (PASC) o condición post-Covid (PCC). El CP fue informado inicialmente por pacientes que acuñaron el término e impulsaron gran parte del progreso en la comprensión de esta condición en los últimos años.

Aunque existen varias definiciones, la Organización Mundial de la Salud el año 2021 definió CP como una condición que se presenta en personas con infección confirmada o probable por SARS-CoV-2, que se diagnostica tres meses después del inicio de la enfermedad por Covid-19, dura al menos dos meses y los síntomas no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo. Los síntomas pueden ser diferentes a los experimentados durante un episodio de Covid-19 agudo o persistir desde la enfermedad inicial. Los síntomas también pueden cambiar o reaparecer con el tiempo. Estos síntomas pueden resolverse con el tiempo o prolongarse durante meses o incluso años⁽¹²⁾.

El CP es un trastorno complejo y multisistémico que afecta a casi cada sistema de órganos y que impacta considerablemente la calidad de vida de las personas afectadas⁽¹²⁻¹⁴⁾. Se describen más de 30 síntomas con patrones remitentes-recurrentes

e incluyen problemas neurológicos (como alteraciones del sueño, falla en la memoria, disfunción ejecutiva y niebla mental), problemas respiratorios (como disnea, restricción respiratoria, tos), complicaciones cardíacas (como palpitaciones y dolor en el pecho) y síntomas sistémicos (como cansancio postesfuerzo y fatiga)⁽¹⁵⁾.

La enfermedad cardiovascular es factor de riesgo, tanto para la infección aguda y enfermedad severa por SARS-CoV-2 como para el desarrollo de CP. En pacientes con CP se ha reportado mayor incidencia de hipertensión arterial⁽¹²⁾. Recientemente, se ha reportado que pacientes que requirieron hospitalización por Covid-19 (entre 2020 y 2022) tienen un riesgo elevado de sufrir un acontecimiento cardíaco adverso grave hasta casi tres años posteriormente a la infección⁽¹⁶⁾.

La caracterización, comprensión y estudio de distintos subtipos de CP puede definir mejor esta condición y así mitigar mejor los impactos individuales, económicos y sociales de esta enfermedad. Se ha propuesto agrupar a los pacientes en diferentes fenotipos según sus características clínicas; sin embargo, aún es necesario vincular estas agrupaciones con mecanismos fisiopatológicos que expliquen estas subclases⁽¹⁷⁾. En nuestro país no es una entidad clínica ampliamente reconocida, hecho que puede retrasar el diagnóstico e impedir que los pacientes reciban la atención o el tratamiento adecuados.

El CP es más frecuente después de un Covid-19 severo, pero la gran mayoría de los casos aparecen después de un Covid-19 clínicamente leve⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Los factores de riesgo para desarrollar CP incluyen infección aguda grave, sexo femenino, edad media más avanzada, ciertas comorbilidades médicas (por ejemplo, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia renal, infección por VIH e índice de masa corporal elevado) y un nivel socioeconómico más bajo⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Sin embargo, es probable que estos

factores de riesgo evolucionen a medida que las vacunas, reinfecciones y nuevas variantes alteren la inmunidad global.

Se estima una prevalencia global entre el 6% y el 7% en la población adulta y alrededor del 1% en la infantil⁽¹⁸⁾. Esta condición afecta a personas de todas las edades, desde niños hasta adultos mayores. La epidemiología del CP se ve influenciada por factores como distintas definiciones de caso, las variantes virales, el uso de vacunas (antes de la infección) y uso de antivirales (durante la fase aguda), la historia de reinfecciones y la severidad de la infección aguda⁽¹⁵⁾. Informes recientes indican que la reinfección puede asociarse a un mayor riesgo de efectos adversos a largo plazo en el sistema respiratorio y en múltiples sistemas extrapulmonares, incluyendo trastornos cardiovasculares, de coagulación y diabetes⁽¹⁹⁾. En Chile, la prevalencia del CP u otras secuelas de la infección por SARS-CoV-2 aún no ha sido estudiada.

Uno de los factores protectores más importantes frente al desarrollo de CP es la presencia de inmunidad previa, ya sea natural o artificial. Este año, Xie y colaboradores identificaron dos momentos clave que influyeron en el riesgo de desarrollar CP: el primero durante los dos primeros años de la pandemia y el segundo durante la predominancia de la variante Ómicron, que coincidió con el inicio de la vacunación contra Covid-19⁽¹⁹⁾. Sus resultados sugieren que, aunque las vacunas previenen muchos casos de CP, no todos son evitables y que las variantes del virus también afectan este riesgo. Además, advierten que los casos podrían seguir en aumento debido al alto número de personas infectadas⁽¹⁹⁾.

El CP puede ocurrir en todas las edades, géneros, grupos étnicos, en personas que previamente estaban sanas y completamente vacunadas, y en personas cuya enfermedad aguda fue leve o incluso asintomática.

FISIOPATOLOGÍA DEL COVID PERSISTENTE

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen al CP aún no se comprenden por completo y es poco probable que un solo proceso explique su diversidad de síntomas. El CP incluye varios subtipos, cada uno con sus propios factores de riesgo, mecanismos, evolución clínica y respuesta a los tratamientos⁽¹⁵⁾. Diversas vías patológicas pueden estar involucradas, influidas por factores como la genética, edad, sexo, salud previa, microbioma, características del SARS-CoV-2, respuesta inmune y tratamientos recibidos. Estos factores probablemente moldean la respuesta del huésped y desencadenan los distintos fenotipos. A pesar de esto han surgido diferentes modelos que explican el desarrollo del CP. Estos modelos incluyen i) Persistencia de reservorios virales latentes (persistencia viral) y/o reactivación de otros virus latentes (como, por ejemplo, virus herpes); ii) Desregulación de la respuesta inmune e inflamación; iii) Disfunción mitocondrial; iv) Disfunción microvascular y alteraciones en la coagulación y v) Disbiosis del microbioma^(15,20-22).

La persistencia viral, ya sea en forma de virus replicante, como ARN viral o como fragmentos de proteínas, puede desencadenar inflamación de bajo grado y daño tisular, lo cual podría estar relacionado con algunos de los síntomas del CP. Se han detectado proteínas y/o ARN virales de SARS-CoV-2 en cerebro, músculos, tracto gastrointestinal y linfonodos meses después de la infección⁽²¹⁾. La presencia de ARN del SARS-CoV-2 en las deposiciones, se ha asociado a síntomas gastrointestinales persistentes y un 4% de los pacientes con Covid-19 excretaron ARN vírico fecal siete meses después del diagnóstico, con PCR SARS-CoV-2 negativo en frotis nasofaríngeos⁽²¹⁻²²⁾. Además, se ha observado que los linfocitos B de estos pacientes muestran una evo-

lución continua e hipermutación somática hasta 6,2 meses después de la infección⁽²³⁾. Diversos estudios también han encontrado títulos elevados de anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr (VEB) en el plasma de pacientes cuyos síntomas son la fatiga y la niebla mental. En estos pacientes se encontró la presencia de LT CD4+ IL-6+, sugiriendo un vínculo entre el VEB y la presencia de LT proinflamatorios⁽²¹⁻²²⁾.

La mayor parte de los estudios han mostrado un estado proinflamatorio en individuos con CP en comparación con personas que nunca se han infectado con SARS-CoV-2 y con pacientes que se han recuperado completamente^(20,24). Pacientes que durante su infección aguda presentaron altas concentraciones plasmáticas de IL6, IL8, TNF α , IL1 β y CXCL10 mostraron un riesgo elevado de desarrollar CP, aunque se normalicen sus niveles de citoquinas plasmáticas⁽²⁴⁾. El marcador inflamatorio asociado más consistentemente con CP es la IL6. Se han observado niveles elevados de IL6 durante CP independientemente de la gravedad de la infección aguda por SARS-CoV-2 y de la forma de presentación clínica del CP⁽²⁴⁾. Sin embargo, no todos los estudios han encontrado niveles elevados de IL6. Estas discrepancias pueden explicarse por la presencia de manifestaciones clínicas tanto inflamatorias como no inflamatorias en los pacientes, relevando la necesidad de analizar las características clínicas de los pacientes evaluados.

Adicionalmente, en CP se han observado frecuencias elevadas de células mieloides activadas (CD38+HLADR+) y de monocitos no convencionales (CD14^{low}CD16^{high}) y se ha descrito que las células progenitoras hematopoyéticas (HSPC) exhiben alteraciones que favorecen la mielopoyesis, lo que muestra que existen cambios no sólo en las células mieloides, sino también en sus progenitores^(20,24). Por otro lado, tanto la frecuencia como la activación

de neutrófilos está aumentada en pacientes con CP. Las proteínas calprotectina, mieloperoxidasa y las proteínas de degranulación de neutrófilos MMP8 y MDNA también están elevadas^(20,24). En general, estos estudios sugieren un aumento en la frecuencia y actividad de células mieloides y de neutrófilos en individuos con CP, particularmente en aquellos con complicaciones pulmonares y manifestaciones inflamatorias de la enfermedad^(20,24).

Se han documentado diferentes alteraciones del sistema inmunológico en personas con CP, incluido un aumento de las respuestas humorales dirigidas contra distintos antígenos del virus SARS-CoV-2, altos niveles de anticuerpos contra VEB, virus varicela zoster (VZV) y citomegalovirus, sugiriendo una posible reactivación de virus herpes⁽²⁴⁾. Además, se ha observado agotamiento de LT y un desacople entre la respuesta inmune adaptativa celular y humoral⁽²⁴⁻²⁵⁾.

Adicionalmente, en muchos pacientes se ha observado una deficiente respuesta hipotálamo-pituitaria-suprarrenal con niveles inapropiadamente bajos de cortisol, lo que puede influir en la fatiga, alteraciones en el sueño y trastornos metabólicos observados en esta enfermedad^(24,26).

Diversos estudios muestran que la infección por SARS-CoV-2, leve a moderada, puede causar anomalías estructurales del SNC, respuestas neuroinflamatorias con activación de microglías y envejecimiento acelerado⁽²⁷⁾. Se han descrito alteraciones significativas de la sustancia blanca cerebral, incluyendo aumentos del agua libre extracelular y de difusividad media (indicativa de inflamación) en todos los lóbulos cerebrales, varios meses después de haberse «recuperado» de una infección leve a moderada por SARS-CoV-2^(20,27). En pacientes con CP y niebla mental se ha descrito alteración de la barrera hematoencefálica⁽²⁰⁾.

Finalmente, análisis de correlación genética han mostrado una fuerte relación causal entre varias condiciones crónicas como fatiga crónica, depresión y fibromialgia y el desarrollo de CP. En este estudio además se observaron asociaciones entre CP y determinados alelos del locus HLA y del locus ABO⁽²⁰⁾.

COVID PERSISTENTE Y SAOS

La infección por Covid-19 puede provocar varios trastornos específicos del sueño y los pacientes con CP reportan varios de estos trastornos.

El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es un trastorno respiratorio del dormir⁽²⁸⁾ que se caracteriza por la obstrucción repetida de las vías respiratorias durante el sueño, lo que provoca trastornos respiratorios, interrupciones del sueño y desaturación de oxígeno en sangre. El SAOS es muy prevalente, afecta aproximadamente al 20% de los adultos en Estados Unidos y se asocia a un alto riesgo de comorbilidades como obesidad, hipertensión, diabetes y muerte prematura⁽²⁸⁾.

Estudios recientes muestran una asociación positiva entre SAOS y un mayor riesgo de enfermedad severa y muerte por Covid-19⁽²⁹⁻³⁰⁾. Se han identificado tasas significativamente más altas de función pulmonar anormal y deterioro cognitivo entre personas con el diagnóstico de SAOS un año después de la infección por Covid-19⁽³⁰⁾. Los datos sugieren que la incidencia de SAOS podría ser más elevada después de la infección por Covid-19. Los adultos con SAOS tienen probabilidades significativamente elevadas de padecer CP⁽²⁹⁻³⁰⁾. La fragmentación del sueño y la hipoxia intermitente, características de la SAOS, desencadenan procesos proinflamatorios que podrían ser un factor agravante en la historia natural del Covid-19 y promover el desarrollo de CP.

Estos hallazgos destacan la importancia de evaluar y correlacionar la hipersomnolencia primaria, el retraso de fase circadiana, la inestabilidad del ciclo sueño-vigilia y la prevalencia y gravedad del SAOS⁽²⁹⁻³⁰⁾.

DESAFÍOS

El diagnóstico del Covid persistente es complejo por la variedad de síntomas que pueden afectar distintos órganos y durar semanas o meses después de la infección inicial por SARS-CoV-2. La falta de biomarcadores específicos dificulta su identificación precisa, lo que obliga a basarse en el historial clínico y en el diagnóstico diferencial para descartar otras condiciones. Además, la diversidad en la duración e intensidad de los síntomas, junto con factores como el género, la edad y las comorbilidades, complica el establecimiento de criterios diagnósticos claros y la distinción entre síntomas de CP y secuelas de la infección aguda.

Sin un tratamiento único, las intervenciones se enfocan en manejar síntomas específicos como fatiga, problemas respiratorios, dolor muscular y dificultades cognitivas. La rehabilitación física y pulmonar, el apoyo psicológico y la terapia cogni-

tivo-conductual son claves para quienes presentan ansiedad, depresión o niebla mental. En investigación, persisten dudas sobre los mecanismos subyacentes, como el rol de la inflamación crónica y la disfunción inmune, lo que dificulta desarrollar tratamientos específicos. La variabilidad de los síntomas entre distintas poblaciones y el impacto de factores como edad y comorbilidades hacen necesarios estudios robustos y multicéntricos para mejorar el tratamiento y comprensión de esta condición.

CONCLUSIONES

En los últimos años se han logrado avances significativos en la caracterización de la epidemiología, evolución clínica y fisiopatología del Covid persistente; sin embargo, muchas preguntas y desafíos aún permanecen sin responder y que requieren un esfuerzo de investigación sólido y coordinado. Satisfacer las necesidades de atención de las personas afectadas por CP no solo resultará en amplios beneficios, sino que también puede mejorar nuestra comprensión de las enfermedades crónicas asociadas a infecciones y mejorar nuestra preparación para futuras pandemias.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Covid-19 Dashboard [Internet]. Ginebra: OMS. Disponible en: <https://Covid19.who.int/>. Recuperado 16-10-2024.
2. Gobierno de Chile. Cifras oficiales – Plan Paso a Paso [Internet]. Santiago: Gobierno de Chile. Disponible en: <https://tinyurl.com/2at7dffj>.
3. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19): A review. *JAMA* 2020;324:782-93.
4. Banerjee A, Pasea L, Harris S, Gonzalez-Izquierdo A, Torralbo A, Shallcross L *et al*. Estimating excess 1-year mortality associated with

- the Covid-19 pandemic according to underlying conditions and age: a population-based cohort study. *Lancet* 2020;395:1715-25.
5. Sievers BL, Cheng MTJ, Csiba K, Meng B, Gupta RK. SARS-CoV-2 and innate immunity: the good, the bad, and the “goldilocks”. *Cell Mol Immunol* 2024;21:171-83.
 6. Thorne LG, Bouhaddou M, Reuschl AK, Zuliani-Alvarez L, Polacco B, Pelin A *et al.* Evolution of enhanced innate immune evasion by SARS-CoV-2. *Nature* 2022;602:487-95.
 7. Galani IE, Rovina N, Lampropoulou V, Triantafyllia V, Manioudaki M, Pavlos E *et al.* Untuned antiviral immunity in Covid-19 revealed by temporal type I/III interferon patterns and flu comparison. *Nat Immunol* 2021;22:32-40.
 8. Zhang Q, Meng Y, Wang K, Zhang X, Chen W, Sheng J *et al.* Inflammation and antiviral immune response associated with severe progression of Covid-19. *Front Immunol* 2021;12:631226.
 9. García-González P, Tempio F, Fuentes C, Merino C, Vargas L *et al.* Dysregulated immune responses in Covid-19. Patients correlating with disease severity and invasive oxygen requirements. *Front Immunol* 2021;12:769059.
 10. Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED *et al.* Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science* 2021;371:eabf4063.
 11. Moderbacher CR, Ramirez SI, Dan JM, Griffoni A, Hastie KM, Weiskopf D *et al.* Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute Covid-19 and associations with age and disease severity. *Cell* 2020;183:996–1012.
 12. World Health Organization. 2021. A clinical case definition of post Covid-19 condition by a Delphi consensus. WHO/2019-nCoV/Post_Covid-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1.
 13. Marjenberg Z, Leng S, Tascini C, Garg M, Misso K, El Guerche Seblain C *et al.* Risk of long Covid main symptoms after SARS-CoV-2 infection: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2023;13:15332.
 14. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, Nissen J, Cantwell L, Schwinn M *et al.* Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed Covid-19 patients. *Sci Rep* 2021;11:13153.
 15. Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A and Nikolich JZ. Long Covid: a clinical update. *Lancet* 2024;404:707-24.
 16. Hilser JR, Spencer NJ, Afshari K, Gilliland FD, Hu H, Deb A *et al.* Covid-19 is a coronary artery disease risk equivalent and exhibits a genetic interaction with ABO blood type. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2024;44:2321-33.
 17. Gottlieb M, Spatz ES, Yu H, Wisk LE, Elmore JG, Gentile NL *et al.* Long Covid clinical phenotypes up to 6 months after infection identified by latent class analysis of self-reported symptoms. *Open Forum Infectious Diseases* 2023;10:ofad277.
 18. Hastie CE, Lowe DJ, McAuley A, Mills NL, Winter AJ, Black C *et al.* True prevalence of long-Covid in a nationwide, population cohort study. *Nat Commun* 2023;14:7892.
 19. Xie Y, Choi T and Al-Aly Z. Postacute sequelae of SARS-CoV-2 Infection in the pre-Delta, Delta and Omicron eras. *N Engl J Med* 2024;391:515-25.
 20. Al-Aly Z, Davis H, McCorkell L, Soares L, Wulf-Hanson S, Iwasaki A *et al.* Long Covid science, research and policy. *Nat Med* 2024;30:2148-64.
 21. Cheung CCL, Goh D, Lim X, Tien TZ, Lim CT, Lee JN *et al.* Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with Covid-19. *Gut* 2022;71:226-9.

22. Swank Z, Borberg E, Chen Y, Senussi Y, Chalisse S, Manickas-Hill Z *et al.* Measurement of circulating viral antigens post-SARS-CoV-2 infection in a multicohort study. *Clin Microbiol Infect* 2024;S1198-743X(24)00432-4.
23. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finki S, Tokuyama M *et al.* Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* 2021;59:639-44.
24. Peluso M, Abdel-Mohsen M, Henrich TJ and Roan NR. Systems analysis of innate and adaptive immunity in Long Covid. *Semin Immunol* 2024;72:101873.
25. Yin K, Peluso MJ, Luo X, Thomas R, Shin MG, Neidleman J *et al.* Long Covid manifests with T cell dysregulation, inflammation and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2. *Nat Immunol* 2024;25:218-25.
26. Klein J, Wood J, Jaycox JR, Dhodapkar RM, Lu P, Gehlhausen JR *et al.* Distinguishing features of long Covid identified through immune profiling. *Nature* 2023;623:139-48.
27. Greene C, Conolly R, Brennan D, Laffan A, O’Keeffe E, Zaporozhan L *et al.* Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long Covid-associated cognitive impairment. *Nat Neurosci* 2024;27:421-32.
28. The AASM International Classification of Sleep Disorders – Third edition, Text Revision (ICSD-3-TR) [Internet]. Illinois: Academia Americana de Sueño. Disponible en: <https://aasm.org/clinical-resources/international-classification-sleep-disorders/>. Recuperado 16-10-2024
29. Quan SF, Weaver MD, Czeisler ME, Barger LK, Booker LA, Howard ME *et al.* Association of obstructive sleep apnea with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Am J Med* 2024;137:529-37.e3.
30. L Mandel H, Colleen G, Abedian S, Ammar N, Charles Bailey L, Bennett TD *et al.* Risk of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection associated with pre-coronavirus disease obstructive sleep apnea diagnoses: an electronic health record-based analysis from the RECOVER initiative. *Sleep* 2023;46:zsad126.

CORRESPONDENCIA

Dra. Mercedes López Nitsche
 Laboratorio de Regulación y Respuesta Inmune del Cáncer
 Programa Disciplinario de Inmunología, ICBM
 Facultad de Medicina, Universidad de Chile
 Av. Independencia 1027, Santiago
 E-mail: melopez@uchile.cl
 Fono: 562 2978 6725

