

Afiliación Institucional:

¹Universidad de Costa Rica, Escuela de Biología, San José, Costa Rica.
fabiana.rey@ucr.ac.cr

📧 0009-0009-2991-5750

²Universidad de Costa Rica, Escuela de Biología, San José, Costa Rica.
adriana.rojasbermudez@ucr.ac.cr

📧 0009-0008-3379-5934

³Universidad de Costa Rica, Escuela de Biología, San José, Costa Rica.
sofia.solanoperez@ucr.ac.cr

📧 0009-0009-9666-6264

⁴Clínica Bíblica, Laboratorio de Diagnóstico Molecular, San José, Costa Rica.
kgutierrez@clinicabiblica.com

📧 0009-0006-1948-9047

⁵ Universidad de Costa Rica, Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, San José, Costa Rica.
gabriela.chavarriasoley@ucr.ac.cr

📧 0000-0002-7153-4072

⁶Autora correspondiente: Universidad de Costa Rica, Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, San José, Costa Rica.
henriette.raventos@ucr.ac.cr

📧 0000-0001-9423-8308

Abreviaturas:

COVID o COVID-19; Enfermedad infecciosa causada por el coronavirus SARS-CoV-2.

CP; COVID persistente.

RP; Razón de probabilidad.

SARS-CoV-2; Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2.

Financiamiento: Ninguno.

Apoyo institucional: Laboratorio de Genética Humana Molecular, Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica: Participación en la toma de muestras de sangre y en la separación de sus componentes para análisis posteriores.

Hospital Clínica Bíblica: apoyo en extracción de ácido desoxirribonucleico y en la realización de pruebas serológicas para la detección de anticuerpos contra el virus SARS-CoV-2, por medio de la plataforma Cobas 6000 (Roche Diagnostics).

Conflicto de interés: Las autoras no tienen conflictos de interés.

Recursos humanos: Personal docente, técnicos y estudiantes de la Universidad de Costa Rica: colaboración en actividades de trabajo de campo, que incluyen el reclutamiento de participantes, la aplicación de encuestas y la recolección de muestras biológicas.

✉ henriette.raventos@ucr.ac.cr



Esta obra está bajo una licencia internacional: Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0.

Original

Caracterización clínica y sociodemográfica del COVID-19 persistente en Costa Rica

(Clinical and sociodemographic characterization of long COVID-19 in Costa Rica)

Fabiana Rey-Cuadra¹, Adriana Rojas-Bermúdez², Sofía Solano-Pérez³, Karla Sofía Gutiérrez-González⁴, Gabriela Chavarría-Soley⁵, Henriette Raventós⁶

Resumen

Objetivo: describir a una muestra de personas en Costa Rica, que contrajeron el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 y presentaron síntomas durante tres meses o más posterior a la infección viral; además de comparar estos casos con aquellos que no reportaron síntomas persistentes, para identificar condiciones clínicas y sociodemográficas asociadas a la persistencia de los síntomas.

Métodos: se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de las características clínicas y sociodemográficas de costarricenses adultos, reclutados entre enero y octubre de 2022, con un diagnóstico positivo de infección por el Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo 2, al menos tres meses antes del reclutamiento, confirmado mediante alguna prueba de detección viral (reacción en cadena de la polimerasa, antígenos o anticuerpos). A los participantes con clínica compatible y antecedente epidemiológico, pero sin registro de prueba confirmatoria, se les realizó una prueba serológica de anticuerpos. Se aplicó un cuestionario en línea para obtener datos demográficos, historial médico, estado de vacunación y síntomas. Con la información recabada se dividió a los participantes en: 1- casos con síntomas persistentes durante 3 meses o más (COVID persistente-fenotipo estricto) y 2- controles sin síntomas prolongados. Se excluyeron casos con síntomas inespecíficos.

Resultados: de 448 participantes, 193 presentaron COVID-19 persistente-fenotipo estricto, 198 conformaron el grupo control y 57 se descartaron por considerarse dudosos. La muestra estuvo compuesta mayoritariamente por adultos jóvenes (73,9% menores de 40 años) y personas de sexo femenino (61,1%). La mayoría tuvo una única infección por SARS-CoV-2 (67,3%) y el 56,5% presentó síntomas que afectaron sus actividades diarias durante la fase aguda. Casi todos los participantes contaban con esquema de vacunación completo (91,0%).

Se encontró una mayor probabilidad de desarrollar COVID persistente en mujeres (razón de probabilidad = 2,33; p menor que 0,001), personas mayores de 40 años (razón de probabilidad = 1,82; p=0,039), personas con síntomas que limitaron sus actividades diarias durante la fase aguda (razón de probabilidad = 2,09; p = 0,002) y en quienes presentaban problemas de salud mental (razón de probabilidad = 1,87; p = 0,018). No hubo asociación con vacunación, fumado, alcohol, actividad física ni número de comorbilidades. El 57% de las personas con Covid-persistente percibió un deterioro en su estado de salud en comparación con su condición previa.

Conclusión: la mayoría de los datos obtenidos en el presente estudio concuerdan con los que se han reportado en otras investigaciones de carácter internacional. Los hallazgos refuerzan la importancia de realizar investigaciones futuras más detalladas, que incluyan estudios prospectivos con enfoques diferenciados por sexo y que, por tanto, permitan comprender mejor las implicaciones a largo plazo de esta condición. Además, refuerza la necesidad de diseñar políticas sanitarias que faciliten un abordaje integral,

con el fin de mitigar el impacto del COVID persistente en la calidad de vida de los pacientes. Finalmente, el estudio ofrece un primer acercamiento sobre el panorama del COVID persistente en la población costarricense, sentando bases para entender cómo esta condición y otros síndromes post-infección viral afectan a los ciudadanos.

Palabras clave: infecciones por coronavirus, factores de riesgo, demografía, signos y síntomas.

Abstract

Aim: to describe the clinical and sociodemographic profile of adults in Costa Rica who contracted Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 and experienced symptoms for three months or longer after the acute phase of infection—classified as long COVID—and to compare them with adults without persistent symptoms, in order to identify factors linked to symptom persistence.

Methods: We carried out a retrospective descriptive study of Costa Rican adults recruited between January and October 2022. Eligibility required a laboratory-confirmed infection by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus type 2 at least three months before enrolment, documented by polymerase chain reaction, rapid antigen assay, or antibody-based test. Participants with compatible symptoms and an epidemiological link but no prior confirmation underwent serological testing for antibodies. An online questionnaire gathered demographic data, medical history, vaccination status, and symptoms. Based on these data, participants were classified as (1) individuals with symptoms lasting three months or longer (long COVID, strict phenotype) or (2) controls without prolonged symptoms; those reporting only nonspecific symptoms were excluded.

Results: among 448 participants, 193 met criteria for the strict long COVID phenotype, 198 served as controls, and 57 were excluded as indeterminate. The cohort was predominantly female (61.1 %) and younger than forty years (73.9 %). Most had a single documented infection (67.3 %), and 56.5 % reported acute-phase symptoms that limited daily activities. Complete vaccination was recorded in 91 %. The likelihood of long COVID was higher in females (probability ratio = 2.33; p value less than 0.001), in adults forty years or older (probability ratio = 1.82; p value = 0.039), in those whose acute symptoms restricted daily activities (probability ratio = 2.09; p value = 0.002), and in participants with mental-health disorders (probability ratio = 1.87; p value = 0.018). No associations emerged with vaccination status, smoking, alcohol use, physical activity, or number of comorbidities. Fifty-seven percent of long COVID cases reported poorer health than before the infection.

Conclusion: these findings align with international reports and underscore the need for prospective studies—particularly those stratified by sex—to clarify the long-term consequences of long COVID. They also highlight the urgency of comprehensive health policies to mitigate its impact on quality of life. This study provides the first snapshot of long COVID in Costa Rica and lays groundwork for future research on post-viral syndromes in this population.

Keywords: coronavirus infections, risk factors, demography, signs and symptoms.

Fecha de recibido: 21, abril, 2025

Fecha de aceptado: 09, octubre, 2025

En mayo de 2023, la Organización Mundial de la Salud levantó la declaración de emergencia sanitaria internacional para la enfermedad infecciosa causada por el SARS-CoV-2, conocida como COVID o COVID-19.¹ (World Health Organization. Statement on the fifteenth meeting of the IHR (2005) Emergency Committee on the COVID-19 pandemic. Geneva: WHO; 2023. [consultado

22/08/2023]. Disponible en: [https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-\(covid-19\)-pandemic](https://www.who.int/news/item/05-05-2023-statement-on-the-fifteenth-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-coronavirus-disease-(covid-19)-pandemic)). Sin embargo, muchas secuelas físicas y mentales posterior a la recuperación de la infección aguda requieren ser estudiadas.^{2,3}

Actualmente, se han reportado más de 775 millones de casos de COVID-19 en el mundo y se estima que 10-30 % de los infectados continúan con sintomatología meses después de la infección inicial^{4,5} (World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard. Geneva: WHO; 2024. [consultado 17/06/2024]. Disponible en: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>). Cuando la sintomatología persiste después de 3 meses y no puede ser explicada por un diagnóstico alternativo se le denomina COVID persistente (CP).⁶⁻⁸ (World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Geneva: WHO; 2021. [consultado 06/10/2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)

El CP engloba una o más de 200 manifestaciones clínicas⁹, las cuales pueden ser iguales o diferentes a las experimentadas durante la fase aguda y evolucionar de forma variable en el tiempo. (World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. Geneva: WHO; 2021. [consultado 06/10/2021]. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1) (Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID conditions. Atlanta: CDC; 2024. [consultado 18/06/2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>). Entre las más típicas se encuentran la neblina mental, la fatiga, el malestar post-esfuerzo, la tos, la disnea, la cefalea y la anosmia/hiposmia y/o ageusia/hipogeusia¹⁰ (National Center for Biotechnology Information. Postacute coronavirus (COVID-19) syndrome. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. [consultado 23/04/2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570608/>). La fisiopatología de las manifestaciones de CP se asocia a daño tisular¹¹, inflamación crónica por desregulación de la respuesta inmune¹², reactivación de virus latentes, tejidos que actúan como depósito residual del SARS-CoV-2 y otros mecanismos que se encuentran en estudio.^{4,13-15}

Los factores de riesgo de CP más reportados en la literatura internacional se relacionan con enfermedades preexistentes, severidad de la infección por SARS-CoV-2 durante la fase aguda¹⁶⁻²⁰, género femenino¹⁹⁻²⁷, fumado^{28,29} y vacunación^{26,30}. Algunos estudios muestran una mayor frecuencia de CP en personas de 35 a 64 años.^{23,26,29,31-34} Adicionalmente, las características socioeconómicas también juegan un papel importante, ya que los grupos de menor nivel socioeconómico tienen un mayor riesgo de desarrollar CP.^{25,26,35-39} No obstante, es importante destacar que las comunidades socialmente desfavorecidas se encuentran subrepresentadas en los estudios de investigación por diversas razones, como el limitado acceso a la atención médica y a los recursos locales.⁴⁰

La diversidad de presentaciones y desencadenantes del CP complican la comprensión de esta condición, afectan la capacidad diagnóstica, el manejo clínico y generan una carga económica adicional a los sistemas de salud y a las personas afectadas con discapacidades resultantes.^{41,42} Por lo tanto, se ha procurado establecer grupos de pacientes con presentación clínica similares de CP, denominados “fenotipos de CP”.⁴³⁻⁴⁷ Esto proporciona un mejor seguimiento y enfoque terapéutico. Además, facilita la comprensión de los mecanismos fisiopatológicos inherentes de la enfermedad.⁴⁸

El presente estudio tiene como objetivo describir una muestra de personas en Costa Rica con manifestaciones prolongadas por al menos 3 meses después del cuadro agudo de COVID-19. Al compararlas con las personas que no reportaron manifestaciones clínicas prolongadas potencialmente relacionadas con la infección por el virus SARS-CoV-2, también describimos algunas condiciones y características clínicas y sociodemográficas asociadas a los cuadros persistentes. Este es el primer reporte de CP en la población costarricense.

Métodos

El proyecto fue aprobado por el Comité Ético Científico de la Universidad de Costa Rica y cumplió con todos los lineamientos éticos internacionales para el estudio con seres humanos.

Diseño de estudio. Se empleó un estudio retrospectivo y descriptivo de las características clínicas, sociodemográficas y genotípicas de un grupo de costarricenses con un diagnóstico confirmado de COVID-19. En este primer artículo se presentaron solo los resultados clínicos y sociodemográficos.

Población de estudio. La muestra incluyó a personas reclutadas entre enero y octubre del 2022, provenientes principalmente del Valle Central, que cumplían con los siguientes criterios de inclusión: 1) ser costarricenses, 2) mayores de edad y 3) haber tenido al menos una infección por SARS-CoV-2 tres meses o más antes del reclutamiento, confirmada por reacción en cadena de la polimerasa o pruebas de diagnóstico rápido. A los participantes que no cumplían con el tercer criterio, pero sospechaban el diagnóstico por sintomatología y contacto con una persona positiva, se les confirmó el diagnóstico mediante una prueba de anticuerpos.

Procesamiento y análisis de muestras biológicas. Posterior a la firma del consentimiento informado, se extrajo sangre por venopunción periférica en el Laboratorio de Genética Humana Molecular, de la Escuela de Biología (Universidad de Costa Rica) y en el Hospital

Clínica Bíblica, en dos tubos, uno con ácido etilendiaminotetraacético para extracción de ácido desoxirribonucleico, y el otro con activador de coagulación más gel separador para la confirmación diagnóstica de serología por infección por SARS-CoV-2. Para esto se centrifugaron los tubos, se colectó el suero y se realizó un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia tipo sándwich de doble antígeno con Elecsys Anti SARS-CoV-2, para detectar anticuerpos totales contra la proteína spike del SARS CoV-2 en la plataforma cobas 6000 (Roche Diagnostics).

Cuestionario. Con la información disponible al momento del estudio sobre la presentación del COVID-19 y CP, un grupo de expertos diseñó un cuestionario en línea que incluyó: edad, sexo, ocupación, domicilio, estado de vacunación (dosis, tipo de vacuna, fechas de vacunación), condiciones médicas y tratamiento antes del primer diagnóstico de COVID-19, actividad física, fumado y consumo de bebidas alcohólicas antes del contagio por COVID-19, fechas de contagios, pruebas utilizadas para el diagnóstico y manifestaciones clínicas (ver el cuestionario en el ANEXO 1). Se registraron las manifestaciones clínicas que los participantes presentaron durante el o los episodios agudos (en caso de haber tenido más de un cuadro) y los síntomas de CP que presentaron antes o durante los 3 meses e incluso al momento del reclutamiento.

Definición de COVID Persistente. Para definir CP se clasificó a los participantes en dos grupos: 1) los que reportaron manifestaciones que perduraron por 3 meses o más después del cuadro agudo, que no estaban presentes antes; y 2) los que no presentaron ninguna manifestación 3 meses después de haber contraído COVID (grupo control). En el primer grupo de CP se definieron dos subcategorías: (a) fenotipo amplio, donde el único criterio fue la presencia de cualquier síntoma o síntomas 3 meses después del episodio agudo; y (b) fenotipo estricto, donde solo se incluyeron a aquellas personas que reportaron uno o más de los síntomas más característicos del CP, a saber, disnea, cansancio, cansancio post esfuerzo, neblina mental, y alteraciones en el gusto o el olfato persistentes. Debido a que en el primer grupo encontramos personas con uno o más síntomas muy inespecíficos y frecuentes en la población general, como cefalea, decidimos clasificarlas como casos dudosos y se excluyeron del análisis del presente artículo. Por lo anterior, CP solo incluyó a personas del fenotipo estricto. El grupo control agrupó a personas sin ninguna manifestación prolongada.

Definición de categorías

- **COVID persistente amplio.** Presencia de cualquier síntoma a los 3 meses o más después del episodio

agudo de COVID-19 y que no estuviera presente previo a dicho episodio.

- **COVID persistente estricto.** Presencia de al menos uno de los síntomas más característicos del COVID persistente, a saber, disnea, cansancio, cansancio post esfuerzo, neblina mental, y alteraciones en el gusto o el olfato persistentes a los 3 meses o más después del episodio agudo de COVID-19 y que no estuviera presente previo a dicho episodio.
- **No fumador.** Nunca ha fumado regularmente.
- **Ex fumador.** Fumaba pero lo dejó.
- **Fumador.** Fuma ocasional o frecuentemente.
- **No consume alcohol.** Nunca ha consumido bebidas alcohólicas.
- **Consumo de bebidas alcohólicas esporádico.** Consume bebidas alcohólicas una vez al mes o menos.
- **Consumo regular de bebidas alcohólicas.** Consume alcohol al menos 2-4 veces al mes.
- **Poco ejercicio.** Realiza solamente tareas que no demandan esfuerzo físico.
- **Ejercicio moderado.** Realiza actividad física ordinaria varios días de la semana.
- **Ejercicio constante.** Realiza deportes de resistencia varias horas por semana o diariamente a nivel competitivo.
- **Ingresos insuficientes.** No le alcanza y tiene dificultades o grandes dificultades para ahorrar.
- **Ingresos suficientes.** Le alcanza justo sin grandes dificultades o le alcanza bien y puede ahorrar.
- **1 contagio.** Individuo que se infectó con el virus COVID-19 en una única ocasión.
- **2 contagios.** Individuo que se infectó con el virus COVID-19 en dos ocasiones.
- **3 contagios.** Individuo que se infectó con el virus COVID-19 en tres ocasiones.
- **Cuadro asintomático o leve durante el episodio agudo.** Individuo que no tiene síntomas o los tiene pero no afectaron sus labores cotidianas.
- **Cuadro moderado o severo durante el episodio agudo.** Individuo que se encuentra en casa con dificultad para realizar actividades diarias y/o requirió hospitalización.
- **Esquema de vacunación incompleto.** Individuo que recibió menos de tres dosis de la vacuna contra COVID-19.
- **Esquema de vacunación completo:** Individuo que recibió tres dosis de la vacuna contra COVID-19.
- **Esquema de vacunación completo más refuerzo.** Individuo que recibió tres dosis de la vacuna contra COVID-19 y posteriormente una o más dosis de refuerzo.

- **Sin comorbilidades.** Individuo que no presenta ninguna otra enfermedad o condición adicional a COVID-19.
- **1 a 2 comorbilidades.** Individuo que presenta de una a dos enfermedades o condiciones adicionales a COVID-19.
- **3 o más comorbilidades.** Individuo que presenta tres o más enfermedades o condiciones adicionales a COVID-19.
- **Tipo de comorbilidad.** Nombre de la enfermedad o condición adicional a COVID-19 diagnosticada en un individuo.

Análisis estadístico. Los datos del cuestionario se codificaron y se clasificaron en las categorías definidas en el recuadro. Se realizó estadística descriptiva, se empleó el programa R versión 4.4.2 para calcular el Chi cuadrado de independencia y también se realizó una prueba de regresión logística (con presencia de COVID-19 persistente como la variable dependiente y la información

sociodemográfica, severidad en la fase aguda, estado de vacunación, número de infecciones y presencia de comorbilidades como variables independientes).

Resultados

Se reclutaron 526 personas participantes, de las cuales se excluyeron 60 debido a resultados negativos en la prueba de anticuerpos y 18 por no completar el cuestionario. De las 448 personas restantes, 193 se clasificaron con el fenotipo estricto de CP, 198 sin CP (grupo control) y 57 se excluyeron del análisis preliminar por corresponder a la categoría de “casos dudosos” según la definición previa. Las características demográficas y socioeconómicas de las 391 personas analizadas se presentan en el Cuadro 1, mientras que las características clínicas se muestran en el Cuadro 2.

Cuadro 1. Características demográficas y socioeconómicas de la muestra de estudio y su clasificación en función de la presencia o ausencia de COVID prolongado después de 3 meses del episodio agudo de COVID-19				
Características		COVID-P N=193	Control N=198	Total N=391
Edad	<40	131 (67,9%)	158 (79,8%)	289 (73,9%)
	>40_	59 (30,6%)	38 (19,2%)	97 (24,8%)
	Sin respuesta	3 (1,5%)	2 (1%)	5 (1,3%)
Sexo	Femenino	136 (70,5%)	103 (52%)	239 (61,1%)
	Masculino	56 (29%)	95 (48%)	151 (38,6%)
	Sin respuesta	1 (0,5%)	0	1 (0,3%)
Fumado ¹	No fumador	148 (76,7%)	167 (84,3%)	315 (80,6%)
	Exfumador	20 (10,3%)	13 (6,6%)	33 (8,4%)
	Fumador	25 (13%)	18 (9,1%)	43 (11%)
Consumo de alcohol ²	Nunca	37 (19,2%)	39 (19,7%)	76 (19,4%)
	Consumo esporádico	77 (39,9%)	81 (40,9%)	158 (40,4%)
	Consumo regular	79 (40,9%)	78 (39,4%)	157 (40,2%)
Actividad física ³	Poca	69 (35,7%)	60 (30,3%)	129 (33%)
	Moderada	72 (37,3%)	76 (38,4%)	148 (37,8%)
	Constante	52 (27,0%)	62 (31,3%)	114 (29,2%)
Ingreso económico ⁴	Insuficiente	34 (17,6%)	30 (15,2%)	64 (16,4%)
	Suficiente	159 (82,4%)	168 (84,8%)	327 (83,6%)

1: no fumador (nunca ha fumado regularmente), ex fumador (fumaba, pero lo dejó), fumador (fuma de vez en cuando o frecuentemente).
 2: nunca (no consume bebidas alcohólicas), consumo esporádico (consume bebidas alcohólicas una vez al mes o menos), consumo regular (consume bebidas alcohólicas mínimo 2-4 veces al mes).
 3: poca (hace tareas no demandantes físicamente), moderada (actividad física ordinaria varios días de la semana), constante (deportes de resistencia por varias horas por semana o diariamente a nivel competitivo).
 4: insuficiente (no le alcanza y tiene dificultades o grandes dificultades), suficiente (le alcanza justo sin grandes dificultades o le alcanza bien y puede ahorrar).

Cuadro 2. Características clínicas de la muestra de estudio y su distribución en función de la presencia o ausencia de COVID prolongado después de 3 meses del episodio agudo de COVID-19				
Características		COVID-P N=193	Control N=198	Total N=391
N° de contagios	Única vez	111 (57,5%)	152 (76,8%)	263 (67,3%)
	Dos veces	64 (33,2%)	38 (19,2%)	102 (26,1%)
	Tres veces	18 (9,3%)	8 (4%)	26 (6,6%)
Severidad en fase aguda ¹	Asintomática o leve	62 (32,1%)	103 (52%)	165 (42,2%)
	Moderada o grave	129 (66,9%)	92 (46,5%)	221 (56,5%)
	Sin respuesta	2 (1%)	3 (1,5%)	5 (1,3%)
Vacunación ²	Esquema I	4 (2,1%)	3 (1,5%)	7 (1,8%)
	Esquema C	16 (8,3%)	12 (6,1%)	28 (7,2%)
	Esquema C+R	173 (89,6%)	183 (92,4%)	356 (91%)
N° Comorbilidades Tipo de Comorbilidad	Sin comorbilidades	73 (37,8%)	106 (53,5%)	179 (45,8%)
	1 a 2 comorbilidades	92 (47,7%)	77 (38,9%)	169 (43,2%)
	3 o más comorbilidades	28 (14,5%)	15 (7,6%)	43 (11%)
	Diabetes (solo tipo I o II, no se considera diabetes gestacional)	7 (3,6%)	4 (2,0%)	11 (2,8%)
	Enfermedad coronaria o ataque al corazón (infarto al miocardio)	3 (1,6%)	0	3 (0,8%)
	Hipertensión (presión arterial alta)	28 (14,5%)	12 (6,1%)	40 (10,2%)
	Sobrepeso	38 (19,7%)	35 (17,7%)	73 (18,7%)
	Obesidad	11 (5,7%)	7 (3,5%)	18 (4,6%)
	Accidente vascular	1 (0,5%)	0	1 (0,1%)
	Formación de coágulos en piernas y/o pulmones	3 (1,6%)	0	3 (0,8%)
	Enfermedad renal en diálisis	0	0	0
	Hepatitis B o C crónica u otra enfermedad hepática crónica	1 (0,5%)	0	1 (0,1%)
	Anemia	4 (2,1%)	1 (0,5%)	5 (1,3%)
	Asma	32 (16,6%)	29 (14,6%)	61 (15,6%)
	Otra afección pulmonar como EPOC, bronquitis crónica o enfisema	5 (2,6%)	3 (1,5%)	8 (2%)
	Cáncer	2 (1,0%)	1 (0,5%)	3 (0,8%)
	Condición que afecta el cerebro y los nervios (por ejemplo demencia, Parkinson)	0	1 (0,5%)	1 (0,1%)
	VIH	3 (1,6%)	0	3 (0,8%)
	Artritis	3 (1,6%)	2 (1,0%)	5 (1,3%)
	Tuberculosis	0	0	0
	Otra afección que causa un sistema inmunitario debilitado	14 (7,3%)	6 (3,0%)	20 (5,1%)
	Problemas de salud mental (depresión, ansiedad, otros trastornos)	68 (35,2%)	40 (20,2%)	108 (27,6%)
1: Asintomático/leve (asintomático o en casa con síntomas leves), moderada/grave (en casa con dificultad para realizar actividades diarias y/o hospitalización).				
2: esquema I (incompleto), esquema C (completo), esquema C + R (completo y refuerzo).				

Cuadro 3. Predicción del riesgo de COVID persistente en población costarricense mediante regresión logística

Variables	β	SE	z	p	RP	IC 95%
Constante	-0,79	0,65	1,23	0,220	0,45	0.13 - 1.61
Edad $\geq$ 40 años	0,6	0,29	2,06	0,039	1,82	1.03 - 3.22
Sexo Masculino	-0,85	0,24	3,51	<.001	0,43	0.27 - 0.69
3X COVID-19	1,11	0,49	2,25	0,024	3,05	1.16 - 8.03
2X COVID-19	0,8	0,27	3,01	0,003	2,23	1.32 - 3.75
Severidad relevante	0,74	0,23	3,14	0,002	2,09	1.32 - 3.31
Vacunación	0,04	0,16	0,24	0,812	1,04	0.75 - 1.43
Exfumador	0,18	0,46	0,39	0,693	1,2	0.49 - 2.94
Fumador	0,46	0,39	1,19	0,234	1,58	0.74 - 3.37
Consumo esporádico alcohol	-0,1	0,31	0,33	0,744	0,9	0.49 - 1.67
Consumo regular alcohol	0	0,32	0	1	1	0.53 - 1.89
Actividad física moderada	-0,12	0,27	0,42	0,672	0,89	0.52 - 1.52
Actividad física constante	-0,26	0,3	0,89	0,372	0,77	0.43 - 1.37
Ingreso económico insuficiente	0,15	0,32	0,49	0,624	1,17	0.63 - 2.17
Comorbilidades previas a COVID						
Diabetes	0,62	0,7	0,88	0,377	1,86	0.47 - 7.42
Hipertensión	0,75	0,46	1,63	0,103	2,11	0.86 - 5.19
Sobrepeso	-0,63	0,34	1,86	0,063	0,53	0.28 - 1.04
Obesidad	0,01	0,57	0,02	0,985	1,01	0.33 - 3.11
Anemia	1,47	1,23	1,19	0,233	4,35	0.39 - 48.74
Asma	0,14	0,32	0,44	0,659	1,15	0.62 - 2.14
Afección pulmonar	0,22	0,81	0,28	0,782	1,25	0.25 - 6.15
Artritis	-0,87	1,12	0,77	0,439	0,42	0.05 - 3.8
Sistema inmune debilitado	0,28	0,59	0,47	0,64	1,32	0.41 - 4.22
Problemas de Salud mental	0,63	0,27	2,36	0,018	1,87	1.11 - 3.15
β = Coeficiente Beta; SE = Error Estándar; z = Estadístico z; p = p-valor; RP = Razón de probabilidad; IC = Intervalo de confianza						

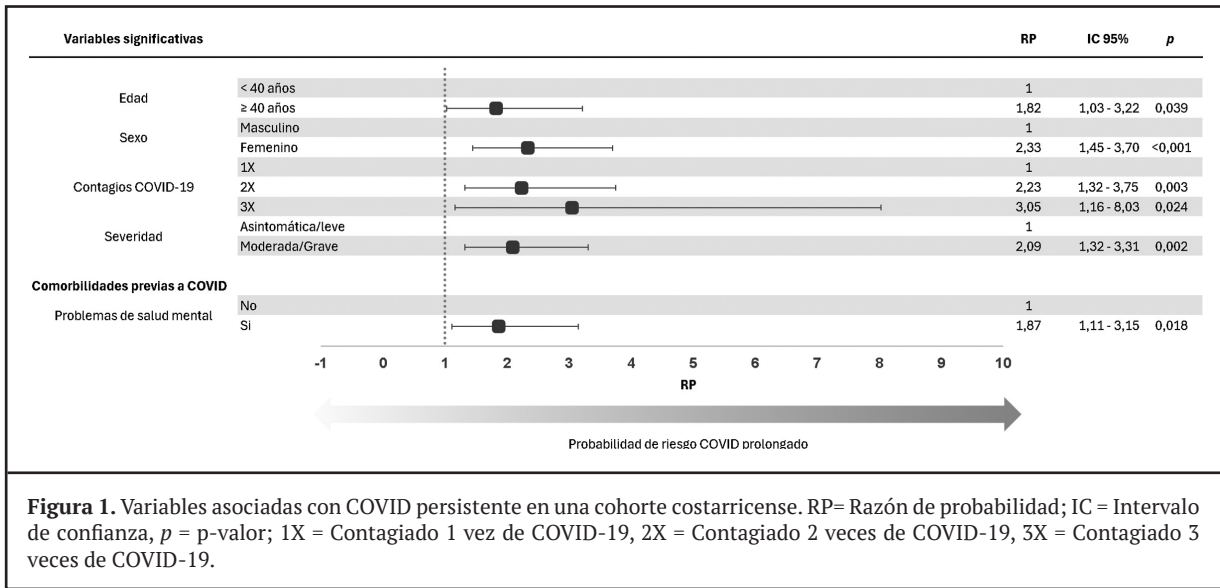
A continuación, se presentan algunos resultados descriptivos relevantes. El 73,9% de los participantes tenían menos de 40 años y el 61,1% eran del sexo femenino. El 67,3% reportó haber tenido una única infección por SARS-CoV-2. Respecto a la severidad del cuadro agudo durante la infección, el 56,5% indicó que los síntomas les impidieron continuar con sus actividades diarias, mientras que el 42,2% no reportó afectaciones. El 14,1% requirió atención hospitalaria. El 91,0% contaba con el esquema de vacunación completo, incluyendo refuerzo. En relación con los hábitos de salud, el 80,6% no fumaba, el 40,4% consumía alcohol de forma esporádica, el 40,2% de manera regular y el 37,8% realizaba actividad física moderada. El 83,6% señaló contar con un ingreso económico suficiente.

Entre las personas clasificadas con CP, el 71% correspondía al sexo femenino y el 29% al sexo masculino. El 47,7% presentó entre una y dos comorbilidades. Las comorbilidades más frecuentes fueron problemas de salud mental (35,2%), sobrepeso (19,7%), asma (16,6%) e hipertensión (14,5%).

En la Figura 1 se muestran las asociaciones estadísticamente significativas con CP. Entre ellas, el sexo femenino tiene mayor probabilidad de padecer CP en comparación a los varones con una razón de probabilidad (RP) igual a 2,33 ($p < 0,001$). Las personas mayores de 40 años también mostraron un mayor riesgo ($RP = 1,82$; $p = 0,039$). Quienes reportaron síntomas agudos que interfirieron con sus actividades cotidianas tuvieron el doble de probabilidad de desarrollar

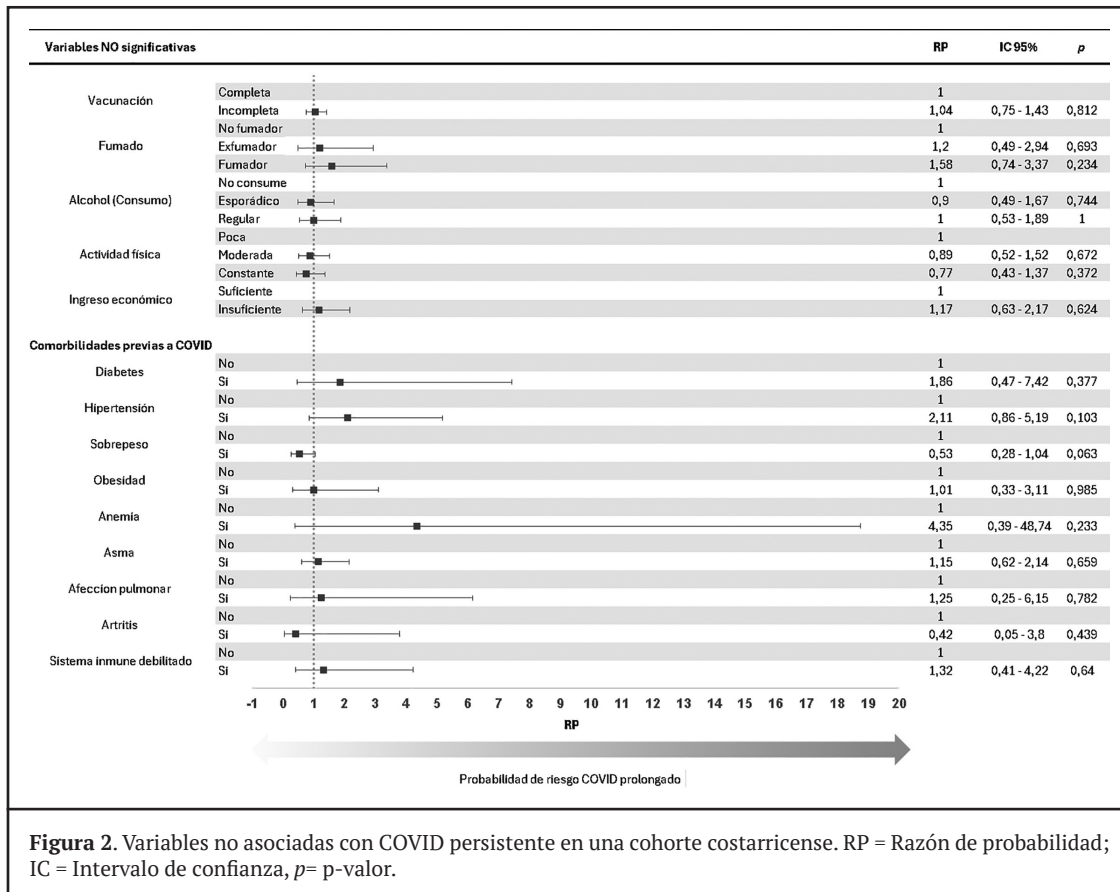
CP, en comparación con quienes no presentaron síntomas o los presentaron de forma leve (RP = 2,09; $p = 0,002$). Dentro

de las comorbilidades, los problemas de salud mental aumentaron el riesgo de CP (RP = 1,87; $p = 0,018$).



El número de infecciones también se asoció con un mayor riesgo: las personas con dos contagios mostraron más del doble de probabilidad de presentar CP (RP = 2,23; $p = 0,003$) y aquellas con tres contagios tuvieron un riesgo tres veces mayor (RP = 3,05; $p = 0,024$), en comparación con quienes se contagiaron una sola vez. No se observó

una asociación estadísticamente significativa entre la condición de no vacunado y el riesgo de CP (Figura 2). Tampoco se identificaron asociaciones significativas con otros factores como el fumado, el consumo de alcohol, la frecuencia de actividad física o la cantidad de comorbilidades (Figura 2).



La Figura 3 presenta la autopercepción del estado de salud en personas con CP, antes y después de la infección aguda. El 57% reportó un deterioro posterior al contagio.

En el grupo sin CP, el 16% indicó un empeoramiento. La relación entre CP y el deterioro de la salud fue estadísticamente significativa ($X^2 = 73,35$; g.l. = 2; $p < 2.2 \times 10^{-16}$).

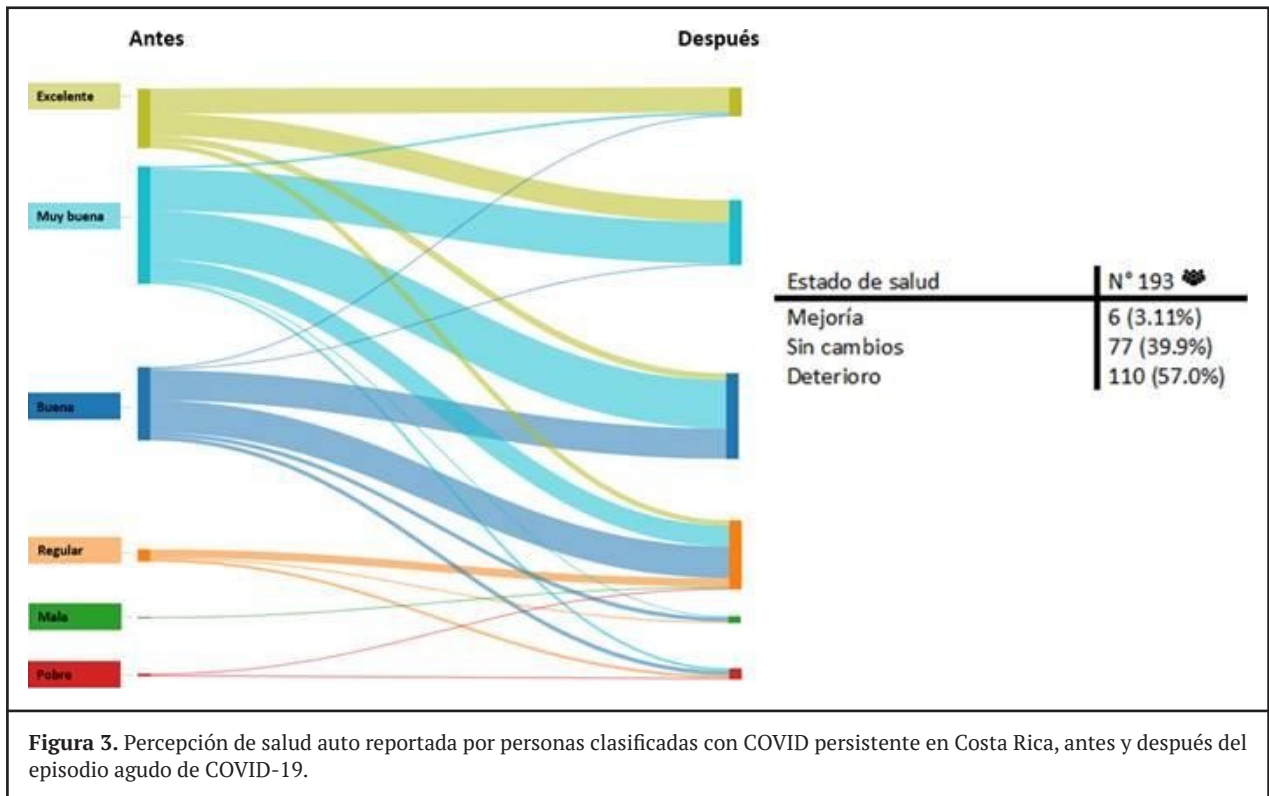


Figura 3. Percepción de salud auto reportada por personas clasificadas con COVID persistente en Costa Rica, antes y después del episodio agudo de COVID-19.

Discusión

Los resultados de este estudio sugieren que algunos factores demográficos y clínicos, como la edad, el sexo, la severidad del cuadro agudo, el número de reinfecciones y antecedentes de salud mental, están asociados con una mayor probabilidad de desarrollar CP en la población costarricense, tal como se ha reportado en otras investigaciones.⁴⁹⁻⁵² Específicamente, se observó un mayor riesgo de CP en personas mayores de 40 años, a pesar de que la muestra estuvo compuesta principalmente por adultos jóvenes. Este hallazgo es consistente con investigaciones previas que han identificado una relación entre la edad avanzada y una mayor prevalencia de CP.^{15,25,33,34,50,51} Esta relación podría explicarse por la inmunosenescencia asociada al envejecimiento, la cual promueve una mayor inflamación inducida por el virus y favorece la aparición de comorbilidades, incrementando así la susceptibilidad de las personas mayores a desarrollar esta condición.⁵³

Asimismo, la mayor incidencia de CP en el sexo femenino coincide con estudios que apuntan a diferencias inmunológicas y hormonales como posibles explicaciones.^{23,54,55} Se cree que las diferencias en los correlatos inmunológicos entre hombres y mujeres podrían estar relacionadas con la forma en la que

el sistema inmunológico de cada sexo responde a la infección, influenciado por factores hormonales y genéticos.^{56,57} Este patrón destaca la necesidad de incluir un enfoque diferenciado por sexo en la investigación de síndromes post-infecciosos, como lo es el CP.

Otro hallazgo relevante es la asociación entre la severidad de los síntomas en la fase aguda y el desarrollo posterior de CP, lo cual sugiere que la intensidad inicial de la infección podría influir directamente en la duración y persistencia de sus efectos a largo plazo, reforzando la hipótesis de que una respuesta inicial más intensa podría predisponer a efectos duraderos.^{23,45,58} No obstante, a diferencia de lo observado en otros estudios⁵⁸⁻⁶², variables como tabaquismo, actividad física o vacunación no mostraron asociaciones significativas. Esta discrepancia podría explicarse por el tamaño reducido de los subgrupos correspondientes (por ejemplo, solo un 11% fumadores y 7% no vacunados), lo que limita la potencia estadística para detectar diferencias.

En relación con la salud mental, se confirma la asociación entre trastornos preexistentes y una mayor probabilidad de desarrollar CP.⁶³⁻⁶⁵ Las personas que presentan depresión, ansiedad, estrés, preocupación o soledad antes de la infección tienen un riesgo más alto de mostrar síntomas persistentes de COVID-19.^{63,64} Además, se ha identificado una asociación entre trastornos de

salud mental preexistentes y la persistencia de síntomas no solo en el contexto de la COVID-19, sino también en otras enfermedades infecciosas.⁶⁵ Por otro lado, se identificó una correlación entre el número de contagios y la presencia de CP, lo que sugiere un posible efecto acumulativo del virus.^{17,18,66} Sin embargo, los resultados sobre este tema son variables según la población estudiada. Si bien algunas investigaciones sugieren un efecto protector de inmunidad adquirida por vacunación o infección previa^{30,67}, otras, como la presente, señalan que cada nueva infección puede incrementar el riesgo de síntomas persistentes, aunque de menor severidad.⁶⁸

Un aspecto particularmente destacado es la percepción de salud entre quienes presentan CP, donde más de la mitad reportaron percibir un deterioro de la salud, frente a un 16% en el grupo sin síntomas prolongados. Esta diferencia no solo refleja un deterioro físico, sino también un impacto en el bienestar emocional y funcional. Estudios previos han documentado que el CP compromete la calidad de vida de forma multidimensional, afectando capacidades físicas, neurocognitivas y neuropsiquiátricas necesarias para realizar actividades diarias.^{69,70,71} Estos hallazgos refuerzan la urgencia de políticas sanitarias que prioricen un abordaje multidisciplinario, adaptado a las necesidades particulares de esta población.⁷⁰

Entre las limitaciones del estudio se encuentran las barreras inherentes a los estudios retrospectivos que dependen de la memoria de los participantes.⁷² Al tratarse de un cuestionario autoadministrado, es posible que algunas preguntas hayan sido comprendidas de forma distinta por los participantes, lo que introduce una variabilidad que puede afectar la generalización de los resultados. A pesar de lo anterior, este estudio representa un aporte valioso al ofrecer un primer análisis detallado del CP en Costa Rica. Además, permite identificar tendencias que podrían orientar la elaboración de políticas de salud pública y mejorar la atención médica. Estos hallazgos resaltan la importancia de continuar investigando el CP mediante estudios prospectivos, para una mejor comprensión de su impacto a largo plazo y así contribuir al bienestar de nuestra población. Adicionalmente, comprender el CP en un contexto local aporta insumos para el abordaje de otros síndromes post-virales, cuyas repercusiones en la salud colectiva pueden ser igualmente significativas.

Agradecimientos

Esta investigación no habría sido posible sin la participación voluntaria de cientos de costarricenses, a quienes expresamos nuestro más sincero agradecimiento. De igual forma, extendemos nuestro reconocimiento a los estudiantes de la Universidad de Costa Rica que colaboraron en el trabajo de campo y el reclutamiento de participantes.

Declaración de contribución de cada persona autora

Fabiana Rey-Cuadra y Adriana Rojas-Bermúdez, ambas primeras autoras, contribuyeron de igual forma al análisis de información (C), la redacción y preparación de cuadros y figuras (D) y a la aprobación de la versión final (G). Adriana Rojas-Bermúdez también participó en la recolección de información y en la toma de muestras de sangre (B). Sofía Solano-Pérez, en segundo lugar, contribuyó al análisis de información (C), la redacción (D) y a la aprobación de la versión final (G). Karla Sofía Gutierrez-González participó en el planeamiento (A), reclutamiento y confirmación diagnóstica por serología (B) y en la aprobación de la versión final (G). Gabriela Chavarría-Soley y Henriette Raventós contribuyeron de igual forma como investigadoras senior. Ambas planearon y redactaron el proyecto y el instrumento (A), coadyuvaron a la recolección y categorización de la información (B), participaron en el análisis de la información incluyendo la definición de las categorías (C); participaron en la redacción (D), la revisión crítica (F) y la aprobación de la versión final (G).

Referencias

1. Torner N. El fin de la emergencia internacional de salud pública por el COVID-19: ¿y ahora qué? [The end of COVID-19 Public Health Emergency of International Concern (PHEIC): and now what?]. *Vacunas*. 2023; 24:164-165. DOI: [10.1016/j.vacun.2023.05.002](https://doi.org/10.1016/j.vacun.2023.05.002)
2. Rahmati M, Udeh R, Kang J, Dolja-Gore X, McEvoy M, Kazemi A, et al. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of Symptoms 3 Years Post-SARS-CoV-2 Infection. *J Med Virol*. 2025; 97:1-14. DOI: [10.1002/jmv.70429](https://doi.org/10.1002/jmv.70429)
3. Alizadeh H, Sharifi A, Damanbagh S, Nazarnia H, Nazarnia M. Impacts of the COVID-19 pandemic on the social sphere and lessons for crisis management: a literature review. *Nat Hazards Rev*. 2023; 117:2139-2164. DOI: [10.1007/s11069-023-05959-2](https://doi.org/10.1007/s11069-023-05959-2)
4. Bull-Otterson L. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18-64 and ≥65 years — United States, March 2020–November 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022; 71:713-717. DOI: [10.15585/mmwr.mm7121e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1)
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: [10.1016/j.bbi.2021.12.020](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020)
6. Demko ZO, Yu T, Mullapudi SK, Varela Heslin MG, Dorsey CA, Payton CB, et al. Two-Year Longitudinal Study Reveals That Long COVID Symptoms Peak and Quality of Life Nadirs at 6-12 Months Postinfection. *Open Forum Infect Dis*. 2024; 11:1-8. DOI: [10.1093/ofid/ofae027](https://doi.org/10.1093/ofid/ofae027)
7. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370:1-8. DOI: [10.1136/bmj.m3026](https://doi.org/10.1136/bmj.m3026)

8. Raveendran AV. Long COVID-19: challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15:145–146. DOI: [10.1016/j.dsx.2020.12.025](https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.025)
9. López A, Bernal MR, Gómez R. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2023; 222:241–245. DOI: [10.1016/j.rce.2021.10.003](https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.10.003)
10. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2021; 36:1-13. DOI: [10.1016/j.eclinm.2021.100899](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100899)
11. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181:271–280. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
12. Lopes M, Silva PL, Cruz FF, Battaglini D, Robba C, Pelosi P, et al. Pathogenesis of multiple organ injury in COVID-19 and potential therapeutic strategies. *Front Physiol*. 2021; 12:1-23. DOI: [10.3389/fpsyg.2021.593223](https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.593223)
13. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023; 23:618–634. DOI: [10.1038/s41577-023-00904-7](https://doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7)
14. Mateu L, Tebe C, Loste C, Santos JR, Lladós G, López C, et al. Determinants of the onset and prognosis of the post-COVID-19 condition: a 2-year prospective observational cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; 33:1-14. DOI: [10.1016/j.lanepe.2023.100724](https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100724)
15. 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; 623:139-148. DOI: [10.1038/s41586-023-06651-y](https://doi.org/10.1038/s41586-023-06651-y)
16. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023; 21:133-146. DOI: [10.1038/s41579-023-00896-0](https://doi.org/10.1038/s41579-023-00896-0)
17. Mizrahi B, Sudry T, Flaks-Manov N, Yehezkeli Y, Kalkstein N, Akiva P, et al. Long covid outcomes at one year after mild SARS-CoV-2 infection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2023; 380:1-17. DOI: [10.1136/bmj-2022-072529](https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072529)
18. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, et al. Risk factors associated with post-COVID-19 condition: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2023; 183:566-580. DOI: [10.1001/jamainternmed.2023.0750](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2023.0750)
19. Mayor N, Meza-Torres B, Okusi C, Delanerolle G, Chapman M, Wang W, et al. Developing a long COVID phenotype for postacute COVID-19 in a national primary care sentinel cohort: observational retrospective database analysis. *JMIR Public Health Surveill*. 2022; 8:1-16. DOI: [10.2196/36989](https://doi.org/10.2196/36989)
20. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020; 81:e4-e6. DOI: [10.1016/j.jinf.2020.08.029](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029)
21. Munipalli B, Seim L, Dawson NL, Knight D, Dabrh AMA. Post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): a meta-narrative review of pathophysiology, prevalence, and management. *SN Compr Clin Med*. 2022; 4:1-14. DOI: [10.1007/s42399-022-01167-4](https://doi.org/10.1007/s42399-022-01167-4)
22. Izquierdo-Condoys JS, Fernandez-Naranjo R, Vasconez-González E, Cordovez S, Tello-De-la-Torre A, Paz C, et al. Long COVID at different altitudes: a countrywide epidemiological analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19:146-173. DOI: [10.3390/ijerph192214673](https://doi.org/10.3390/ijerph192214673)
23. Prieto MA, Prieto O, Castro HM. Covid prolongado: estudio de corte transversal. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba*. 2021; 78:33-36. DOI: [10.31053/1853.0605.v78.n1.32048](https://doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n1.32048)
24. Spinicci M, Graziani L, Tilli M, Nkurunziza J, Vellere I, Borch B, et al. Infection with SARS-CoV-2 variants is associated with different long COVID phenotypes. *Viruses*. 2022; 14:1-10. DOI: [10.3390/v14112367](https://doi.org/10.3390/v14112367)
25. Shabnam S, Razieh C, Dambha-Miller H, Yates T, Gillies C, Chudasama YV, et al. Socioeconomic inequalities of Long COVID: a retrospective population-based cohort study in the United Kingdom. *J R Soc Med*. 2023; 116:263-273. DOI: [10.1177/01410768231168377](https://doi.org/10.1177/01410768231168377)
26. Kim, D. A nationwide study of risk factors for long COVID and its economic and mental health consequences in the United States. *Commun Med (Lond)*. 2025; 5:1-14. DOI: [10.1038/s43856-025-00759-0](https://doi.org/10.1038/s43856-025-00759-0)
27. Mahmoodi Z, Bahrami G, Shahrestanaki E, Seddighi H, Ghavidel N. Clinical and socio-demographic variables associated with long COVID-19: a cross-sectional study. *Clin Nurs Res*. 2023; 32:947-953. DOI: [10.1177/10547738231177395](https://doi.org/10.1177/10547738231177395)
28. Smoking increases the risk of post-acute COVID-19 syndrome: Results from a French community-based survey. *Tob Induc Dis*. 2022; 20:1-10. DOI: [10.18332/tid/150295](https://doi.org/10.18332/tid/150295)
29. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med*. 2022; 28:1706-1714. Barthélémy H, Mougnot E, Duracinsky M, Salmon-Ceron D, Bonini J, Pérez F, et al. DOI: [10.1038/s41591-022-01909-w](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01909-w)
30. Strain WD, Sherwood O, Banerjee A, Van der Togt V, Hishmeh L, Rossman J. The impact of COVID vaccination on symptoms of long COVID: an international survey of people with lived experience of long COVID. *Vaccines (Basel)*. 2022; 10:1-10. DOI: [10.3390/vaccines10050652](https://doi.org/10.3390/vaccines10050652)
31. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020; 69:993-998. DOI: [10.15585/mmwr.mm6930e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1)
32. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaiguen A, Beauflis E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27:258-263. DOI: [10.1016/j.cmi.2020.09.052](https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052)
33. Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, Safarpour A, Lunz Trujillo K, Simonson MD, et al. Prevalence and correlates of long COVID symptoms among US adults. *JAMA Netw Open*. 2022; 5:1-11. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2022.38804](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.38804)
34. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021; 20: 1-15. DOI: [10.1016/j.autrev.2021.102947](https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947)

35. Xiang J, Zheng H, Cai Y, Chen S, Wang Y, Chen RL. Cumulative social disadvantage and its impact on long COVID: insights from a U.S. national survey. *BMC Med.* 2025; 23:1-12. DOI: [10.1186/s12916-025-04039-5](https://doi.org/10.1186/s12916-025-04039-5)
36. Azambuja P, Bastos LSL, Batista-da-Silva AA, Ramos GV, Kurtz P, Dias CMC, et al. Prevalence, risk factors, and impact of long COVID in a socially vulnerable community in Brazil: a prospective cohort study. *Lancet Reg Health Am.* 2024; 37:1-11. DOI: [10.1016/j.lana.2024.100839](https://doi.org/10.1016/j.lana.2024.100839)
37. Lukkahatai N, Rodney T, Ling C, Daniel B, Han HR. Long COVID in the context of social determinants of health. *Front Public Health.* 2023; 11:1-7. DOI: [10.3389/fpubh.2023.1098443](https://doi.org/10.3389/fpubh.2023.1098443)
38. Louie P, Wu C. Race, socioeconomic status, and long COVID. *SAGE Open Med.* 2024; 11:203-215. DOI: [10.1177/23294965231215081](https://doi.org/10.1177/23294965231215081)
39. Heller O, Chun Y, Shapira S, Troen A, Shlomo Y, Acri M, et al. Prevalence of Long-COVID Among Low-Income and Marginalized Groups: Evidence from Israel. *Int J Public Health.* 2022; 67: 1-11. DOI: [10.3389/ijph.2022.1605086](https://doi.org/10.3389/ijph.2022.1605086)
40. Herridge MS, Azoulay É. The COVID-19 continuum of illness. *Lancet Respir Med.* 2022; 10:630-631. DOI: [10.1016/S2213-2600\(22\)00219-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00219-3)
41. Parotto M, Gyöngyösi M, Howe K, Myatra SN, Ranzani O, Shankar-Hari M, et al. Post-acute sequelae of COVID-19: understanding and addressing the burden of multisystem manifestations. *Lancet Respir Med.* 2023; 11:739-754. DOI: [10.1016/S2213-2600\(23\)00239-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(23)00239-4)
42. Perumal R, Shunmugam L, Naidoo K, Abdool Karim SS, Wilkins D, Garzino-Demo A, et al. Long COVID: a review and proposed visualization of the complexity of long COVID. *Front Immunol.* 2023; 14:1-18. DOI: [10.3389/fimmu.2023.1117464](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1117464)
43. Gerritzen IM, Brus IM, Spronk I, Biere-Rafi S, Polinder S, Haagsma JA, et al. Identification of post-COVID-19 condition phenotypes, and differences in health-related quality of life and healthcare use: a cluster analysis. *Epidemiol Infect.* 2023; 151:1-10. DOI: [10.1017/S0950268823001139](https://doi.org/10.1017/S0950268823001139)
44. Kenny G, McCann K, O'Brien C, Savinelli S, Tinago W, Yousif O, et al. Identification of distinct Long COVID clinical phenotypes through cluster analysis of self-reported symptoms. *Open Forum Infect Dis.* 2022; 9:ofac060. DOI: [10.1-9/ofid/ofac060](https://doi.org/10.1-9/ofid/ofac060)
45. Blankestijn JM, Abdel-Aziz MI, Baalbaki N, Bazdar S, Beekers RJHC, Bloemsma LD, et al. Long COVID exhibits clinically distinct phenotypes at 3-6 months post-SARS-CoV-2 infection: results from the P402 consortium. *BMJ Open Respir Res.* 2024; 11:1-9. DOI: [10.1136/bmjresp-2023-001907](https://doi.org/10.1136/bmjresp-2023-001907)
46. Dagliati A, Strasser ZH, Hossein Abad ZS, Klann JG, Waghlikar KB, Mesa R, et al. Characterization of long COVID temporal sub-phenotypes by distributed representation learning from electronic health record data: a cohort study. *EClinicalMedicine.* 2023; 64:1-14. DOI: [10.1016/j.eclinm.2023.102210](https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102210)
47. Kiesel MA, Lee S, Malmquist S, Rykatkin O, Holgert S, et al. Clustering analysis identified three long COVID phenotypes and their association with general health status and working ability. *J Clin Med.* 2023; 12:1-17. DOI: [10.3390/jcm12113617](https://doi.org/10.3390/jcm12113617)
48. Deer RR, Rock MA, Vasilevsky N, Carmody L, Rando H, Anzalone AJ, et al. Characterizing Long COVID: Deep Phenotype of a Complex Condition. *EBioMedicine.* 2021; 74:1-9. DOI: [10.1016/j.ebiom.2021.103722](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103722)
49. Costas-Vilanova I, Mosteiro-Migéns DG, Domínguez-Martín EM, Padín PÁ, Novio S. Manifestaciones clínicas, prevalencia, duración y factores de riesgo del "Long COVID": una revisión bibliográfica. *Enfermedades emergentes.* 2023; 22:90-98.
50. Villacis NDL, Montesinos CEF, González AFM, Garzón MDM. Prevalência e principais manifestações do long Covid: um desafio para a medicina atual. *Brazilian Journal of Health Review.* 2023; 6:4843-4863. DOI: [10.34119/bjhrv6n2-032](https://doi.org/10.34119/bjhrv6n2-032)
51. Del Carpio-Orantes L, Hernández DT, Méndez SG, Díaz JSS, Silva AA, Vargas RL. Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes con COVID persistente en México. *Gac Med Mex.* 2024; 160:144-151. DOI: [10.24875/GMM.23000385](https://doi.org/10.24875/GMM.23000385)
52. Montserrat-Capdevila J, Fornells-Barberà I, Roso-Llorach A, Olivares-Sanzo P, Romero-Gracia A, Ichart JX. Impacto de la COVID-19 en la salud mental de la población: estudio en atención primaria. *Aten Primaria.* 2024; 56:1-2. DOI: [10.1016/j.aprim.2023.102813](https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102813)
53. Hu Y, Liu Y, Zheng H, Liu L. Risk Factors for Long COVID in Older Adults. *Biomedicine.* 2023; 11:1-15. DOI: [10.3390/biomedicine11113002](https://doi.org/10.3390/biomedicine11113002)
54. Suárez DL, Pascual EV, Soravilla JR. Covid persistente y discapacidad. *Semergen.* 2024; 50:1-9. DOI: [10.1016/j.semerg.2023.102189](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102189)
55. Hernández CP. Encefalitis miálgica o síndrome de fatiga crónica, implicaciones en su abordaje en las unidades del dolor en la era post-COVID. *Rev. Soc. Esp. Dolor.* 2021; 28:250-251. DOI: [10.20986/resed.2021.3960/2021](https://doi.org/10.20986/resed.2021.3960/2021)
56. Hamlin RE, Pienkos SM, Chan L, Stabile MA, Pinedo K, Rao M, et al. Sex differences and immune correlates of Long Covid development, symptom persistence, and resolution. *Sci Transl Med.* 2024; 16:1-84. DOI: [10.1126/scitranslmed.adr1032](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.adr1032)
57. Silva J, Iwasaki A. Sex differences in postacute infection syndromes. *Sci Transl Med.* 2024; 16. DOI: [10.1126/scitranslmed.ado2102](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.ado2102)
58. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med.* 2023; 133:1-7. DOI: [10.20452/pamw.16402](https://doi.org/10.20452/pamw.16402)
59. Chiner-Vives E, Cordovilla-Pérez R, De la Rosa-Carrillo D, García-Clemente M, Alonso JLI, Otero R, et al. Short and Long-Term Impact of COVID-19 Infection on Previous Respiratory Diseases. *Arch Bronconeumol.* 2022; 58:39-50. DOI: [10.1016/j.arbres.2022.03.011](https://doi.org/10.1016/j.arbres.2022.03.011)
60. Gamero-De-Luna EJ, Sánchez-Jaén. Factores genéticos asociados a long COVID. *Semergen.* 2024; 50:1-12. DOI: [10.1016/j.semerg.2023.102187](https://doi.org/10.1016/j.semerg.2023.102187)
61. Ceban F, Kulzhabayeva D, Rodrigues NB, Di Vincenzo JD, Gill H, Subramaniapillai M, et al. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2023; 111:211-229. DOI: [10.1016/j.bbi.2023.03.022](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.03.022)
62. Lippi G, Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F. Physical Activity, Long-COVID, and Inactivity: A Detrimental Endless Loop. *J Phys Act Health.* 2024; 21:420-422. DOI: [10.1123/jpah.2024-0057](https://doi.org/10.1123/jpah.2024-0057)
63. Wang S, Quan L, Chavarro JE, Slopen N, Kubzansky LD, et al. Associations of Depression, Anxiety, Worry, Perceived Stress, and Loneliness Prior to Infection With Risk of Post-COVID-19 Conditions. *JAMA Psychiatry.* 2022; 79:1081-1091. DOI: [10.1001/jamapsychiatry.2022.2640](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2640)

64. Wang HI, Doran T, Crooks MG, Khunti K, Heightman M, et al. Prevalence, risk factors and characterisation of individuals with long COVID using Electronic Health Records in over 1.5 million COVID cases in England. *J Infect.* 2024; 89:1-8. DOI: [10.1016/j.jinf.2024.106235](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106235)
65. Greißel A, Schneider A, Donnachie E, Gerlach R, Tauscher M, Hapfelmeier A. Impact of pre-existing mental health diagnoses on development of post-COVID and related symptoms: a claims data-based cohort study. *Sci Rep.* 2024; 14:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52656-6>
66. Zerón A. COVID-19 y las variantes pentágono. *Revista ADM* (1979). 2022; 79:248-250. DOI: [10.35366/107958](https://doi.org/10.35366/107958)
67. Krishna B, Wills M, Sithole N. Long COVID: what is known and what gaps need to be addressed. *Br Med Bull.* 2023; 147:6-19. DOI: [10.1093/bmb/ldad016](https://doi.org/10.1093/bmb/ldad016)
68. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022; 28:1461-1467. DOI: [10.1038/s41591-022-01840-0](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01840-0)
69. Monje M, Iwasaki A. The neurobiology of long COVID. *Neuron.* 2022; 110:3484-3496. DOI: [10.1016/j.neuron.2022.10.006](https://doi.org/10.1016/j.neuron.2022.10.006)
70. Tíscar-González V, Sánchez-Gómez S, Lafuente Martínez A, Peña Serrano A, Tiose López M, Díaz Alonso S, et al. Vivencias e impacto en la calidad de vida de personas con COVID persistente. *Gac Sanit.* 2023; 37:1-7. DOI: [10.1016/j.gaceta.2022.102247](https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2022.102247)
71. Barboza-Solis C, Fantin R, Hildesheim A, Pfeiffer R, Porras C, Butt J., et al. COVID-19 and long-term impact on symptoms and Health-Related Quality of Life in Costa Rica: the RESPIRA cohort study. *BMC Infect Dis.* 2024; 24:1-14. DOI: [10.1186/s12879-024-09450-6](https://doi.org/10.1186/s12879-024-09450-6)
72. Talari K, Goyal M. Retrospective studies—utility and caveats. *J R Coll Physicians Edinb.* 2020; 50:398-402. DOI: [10.4997/JRCPE.2020.409](https://doi.org/10.4997/JRCPE.2020.409)