

## Covid prolongado: estudio de corte transversal

Long covid: cross sectional study

Covid longo: estudo transversal

Manuel Antonio Prieto<sup>1</sup>, Omar Prieto<sup>2</sup>, Horacio Matías Castro<sup>3</sup>

Una vez superada la infección por coronavirus los pacientes pueden seguir presentando síntomas por varias semanas o meses, esta condición se denomina COVID prolongado. En nuestro estudio posterior a las 3 semanas de la infección más de la mitad de los pacientes (52%) continuaba con síntomas, siendo el cansancio y la tos los más frecuentes. La persistencia de síntomas fue más frecuente en las mujeres, los obesos y en aquellos que estuvieron hospitalizados. Con el transcurso del tiempo en la mayoría de los casos los síntomas resolvieron.

## Resumen:

## Conceptos claves:

## A. ¿Qué se sabe sobre el tema?:

Posterior a la fase aguda (> 3 semanas) del COVID-19 el 10-87% de los pacientes persiste con síntomas y presenta COVID prolongado. Los síntomas más frecuentes son la fatiga y la tos. La edad de 40-60 años, la hospitalización inicial, y la gravedad del COVID-19 se han asociado a la persistencia de los síntomas.

## B. ¿Qué aporta nuestro trabajo?

En nuestra serie posterior a las 3 semanas el 52% persistía con síntomas. El síntoma más común fue la fatiga (49%) y el 58% presentó síntomas neuropsiquiátricos (insomnio, ansiedad y fatiga). El sexo femenino, la obesidad, la edad de 35-55 años y la hospitalización inicial, se asociaron a la persistencia de los síntomas.

**Introducción:** La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) es un problema de salud pública a nivel mundial. Posterior a las 3 semanas de iniciado el cuadro entre un 10-87% de los pacientes persisten con síntomas. El objetivo del estudio fue evaluar la persistencia de los síntomas en pacientes que presentaron la COVID-19, los factores asociados y explorar la percepción de los pacientes sobre la enfermedad.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de corte transversal que incluyó 85 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, que consultaron en forma ambulatoria posterior a la fase aguda (> 3 semanas) de la enfermedad.

**Resultados:** La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la consulta ambulatoria fue de 53 días (rango inter cuartil 31-65). La mayoría (86%) presentó un cuadro leve y no requirió internación. El 45% eran mujeres y la media de edad fue de 43 años (desvío estándar de 13). El 52% (IC95% 41-63%) de los pacientes persistían con síntomas más allá de la fase aguda de la enfermedad. El síntoma que persistió con más frecuencia fue la fatiga (49%) seguida de la tos (33%). El 19% presentó insomnio y el 16% tenía ansiedad. El sexo femenino, la obesidad, la edad entre 35-55 años y la hospitalización inicial, se asociaron a la persistencia de los síntomas. Un 20% de los pacientes dejó de seguir las recomendaciones de prevención porque creía estar inmunizado.

**Conclusión:** Más de la mitad de los pacientes persistían con síntomas posterior a las 3 semanas del diagnóstico de COVID-19. El sexo femenino, la obesidad, la edad 35-55 años y la hospitalización inicial fueron factores asociados. Los síntomas fueron resolviendo con el transcurso del tiempo.

*Palabras Clave:* COVID-19; SARS-CoV-2; síntomas; fatiga; estudios de seguimiento

## Abstract:

**Introduction:** Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a public health problem worldwide. After 3 weeks of the onset of the disease, between 10-87% of patients persist with symptoms. The objective of the study was to evaluate the persistence of symptoms in patients with COVID-19, the associated factors and to explore the patients' perception of the disease.

**Materials and methods:** We conducted a cross-sectional study that included 85 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19, who attended on an outpatient basis after the acute phase (> 3 weeks) of the disease.

**Results:** The median time from diagnosis to outpatient consultation was 53 days (interquartile range 31-65). Most (86%) had a mild disease, 45% were women and the mean age was 43 years (standard deviation of 13). After the acute phase of the disease 52% (95% CI 41-63%) of the patients persisted with symptoms. The most frequently persistent symptoms were fatigue (49%) and cough (33%). Nineteen percent had insomnia and sixteen percent had anxiety. Female sex, obesity, age between 35-55 years and initial hospitalization were associated with the persistence of symptoms. Twenty percent of the patients stopped following the prevention recommendations because they believed they were immunized.

**Conclusion:** More than half of the patients persisted with symptoms 3 weeks after the COVID-19 diagnosis, so medical follow-up is important. Female sex, obesity, age 35-55 years and initial hospitalization were associated factors. The symptoms usually resolved over time.

*Key Words:* COVID-19; SARS-CoV-2; symptoms; fatigue; follow up studies

## Resumo

**Introdução:** A doença coronavirus 2019 (COVID-19) é um problema de saúde pública em todo o mundo. Após 3 semanas do início dos sintomas, entre 10-87% dos pacientes persistem com os sintomas. O objetivo do estudo foi avaliar a persistência dos sintomas em pacientes que apresentaram COVID-19, os fatores associados e explorar a percepção dos pacientes sobre a doença.

**Materiais e métodos:** Foi realizado um estudo transversal que incluiu 85 pacientes com diagnóstico confirmado de COVID-19, que consultaram em regime ambulatorial após a fase aguda (> 3 semanas) da doença.

**Resultados:** O tempo médio desde o diagnóstico até a consulta ambulatorial foi de 53 dias (intervalo interquartil 31-65). A maioria (86%) apresentou quadro leve e não necessitou de internação. 45% eram mulheres e a média de idade foi de 43 anos (desvio padrão de 13). 52% (IC 95% 41-63%) dos pacientes persistiram com os sintomas além da fase aguda da doença. O sintoma que mais persistiu foi fadiga (49%) seguida de tosse (33%). 19% tinham insônia e 16%, ansiedade. Sexo feminino, obesidade, idade entre 35-55 anos e internação inicial estiveram associados à persistência dos sintomas. 20% dos pacientes deixaram de seguir as recomendações de prevenção por acreditarem que estavam imunizados.

**Conclusão:** Mais da metade dos pacientes persistiu com os sintomas 3 semanas após o diagnóstico de COVID-19. Sexo feminino, obesidade, idade de 35-55 anos e hospitalização inicial são fatores associados. Os sintomas desapareceram com o tempo.

*Palavras-chave:* COVID-19; SARS-CoV-2; sintomas; fadiga; seguimentos.

1- Médico Especialista en Medicina interna. Central de Emergencias de Adultos. Hospital Italiano de San Justo Agustín Rocca, Buenos Aires, Argentina.

2-Especialista en Cardiología. Docente de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

3-Médico Especialista en Medicina Interna y Neumología. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina

Correo electrónico de contacto: [matias.castro@hospitalitaliano.org.ar](mailto:matias.castro@hospitalitaliano.org.ar) ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6617-2695>

Recibido: 2021-01-31 Aceptado: 2021-03-01

DOI: <http://dx.doi.org/10.31053/1853.0605.v78.n1.32048>



©Universidad Nacional de Córdoba

## Introducción

La enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19) es un problema de salud pública a nivel mundial. Al 31 de octubre de 2020 de acuerdo al Johns Hopkins Coronavirus Resource Center se registraron 45.7 millones de infectados y 1.1 millones de muertos<sup>1</sup>. Las manifestaciones clínicas son amplias e incluyen síntomas respiratorios, sistémicos, músculo esqueléticos, gastrointestinales y mucocutáneos<sup>2</sup>. Posterior a las 3 semanas de iniciado el cuadro entre un 10-87% de los pacientes persisten con síntomas<sup>3-5</sup>. La persistencia de los síntomas se denomina: COVID prolongado o síndrome post COVID-19<sup>6</sup>. En la Argentina en la actualidad no hay datos sobre las manifestaciones clínicas de los pacientes recuperados de COVID-19. El objetivo del estudio fue evaluar la persistencia de los síntomas en pacientes que presentaron un COVID-19, los factores asociados y explorar la percepción de los pacientes sobre la enfermedad.

## Materiales y Métodos

Se realizó un estudio de corte transversal que incluyó en forma consecutiva a los pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, por una reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa positiva para el coronavirus-2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), que consultaron en forma ambulatoria posterior a las 3 semanas de iniciado los síntomas. El estudio fue realizado en un único consultorio de atención ambulatoria de clínica y cardiología de la provincia de Buenos Aires, durante el período del 20 de agosto al 14 de octubre de 2020.

Los datos fueron recolectados en forma prospectiva mediante un formulario estandarizado que se administró posterior a la consulta médica. Se consideraron datos demográficos, comorbilidades, síntomas al inicio del cuadro y síntomas que persistieron una vez finalizada la fase aguda de la enfermedad. Además, se realizó una encuesta estructurada, que evaluó la percepción y cuidados de los pacientes posterior a la COVID-19, con las siguientes preguntas: ¿Siente que la visión de la pandemia cambio después de haber presentado COVID-19? Pudiendo elegir las opciones: mucho, algo o nada y ¿Mantiene los mismos cuidados después de haber tenido COVID-19? Pudiendo elegir: No, porque genere anticuerpos o sí, porque existen casos de reinfección. Se consideraron síntomas persistentes cuando los mismos duraron más de 3 semanas desde el diagnóstico y la fase aguda del COVID-19 dentro de las 3 semanas de realizado el diagnóstico<sup>4</sup>.

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética institucional del Hospital Italiano de Buenos Aires y se realizó acorde a la guía de buenas prácticas clínicas. Se tomó el consentimiento informado de todos los participantes.

Se describieron las variables numéricas como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartil (RIC), según la distribución observada. Las variables categóricas se describieron como frecuencia absoluta y relativa. Se presentaron las proporciones con su intervalo de confianza del 95%. Para el análisis, se dividieron a los pacientes según la persistencia de los síntomas posterior a la fase aguda. Se compararon entre los grupos las variables categóricas con Test de Chi cuadrado y Fisher y las variables cuantitativas con T-Test o Mann Whitney según correspondiera. Se utilizó un modelo de regresión logística para analizar los factores asociados a la persistencia de los síntomas posterior a las 3 semanas, estimando los odds ratios (OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Todos los test se realizaron a dos colas y se consideró un valor de p inferior a 0.05 como estadísticamente significativo. Se utilizó para el análisis estadístico el software Stata versión 13.

## Resultados

Se incluyeron 85 pacientes con COVID-19. Se resumen las características basales de la muestra según la persistencia de los síntomas mayor a tres semanas en la Tabla 1. La mediana de tiempo desde el diagnóstico a la consulta ambulatoria fue de 53 días (rango inter cuartil 31-65). La mayoría (86%) presentó un cuadro de COVID-19 leve y no requirió internación. La media de edad fue de 43 años con un desvío estándar de 13. El 45% fueron varones, pero el porcentaje de mujeres fue mayor en aquellos que persistían con síntomas (68% contra 41%, p 0.013). No hubo diferencias de edad, gravedad de

enfermedad y en las comorbilidades entre los que resolvieron y continuaban con síntomas. Aunque se mostró una tendencia a mayor proporción de obesidad en aquellos que persistían con síntomas (16% contra 2%, p 0.059). Se describen las manifestaciones clínicas al inicio del cuadro y posterior a la fase aguda en la Figura 1. Los síntomas más comunes en la fase aguda fueron: disgeusia/anosmia (65%), mialgias (56%) y fiebre (47%). El 52% (IC95% 41-63%, n= 44) presentó síntomas más allá de las 3 semanas, el 33% (IC95% 23-44%, n=28) más de un mes y el 13% (IC95% 7-22%, n=11) más de dos meses. El 40% (n= 34) manifestó uno o dos síntomas y el 12% (n=10) más de dos síntomas. Posterior a la fase aguda el 54% presentaba trastornos neuropsiquiátricos: 48 % continuaba con fatiga, el 19% tenía trastornos del sueño y el 16% presentaba angustia. Los que presentaron fatiga tuvieron una mayor proporción de trastornos en el sueño y/o angustia en comparación con los que no la tenían (39% contra 11%, p 0.005).

Para el análisis de factores asociados a la persistencia de síntomas se realizó inicialmente un análisis bivariado con potenciales variables predictoras: sexo femenino, edad entre 35-55 años, obesidad, hospitalización inicial, disnea en la fase aguda y la presencia de una o más comorbilidades. Aquellas variables que mostraron significancia estadística en el análisis bivariado o que demostraron asociación en estudios previos fueron incluidas en el análisis multivariado (Tabla 2). En dicho análisis las variables que se asociaron en forma independiente a la persistencia de los síntomas fueron: sexo femenino (OR= 4.51; IC 95%; p 0.004), edad entre 35-55 años (OR=4.12; IC 95% 1.41-12.05; p 0.010), obesidad (OR= 15.79; IC 95% 1.61-154.46; p 0.018) y hospitalización inicial (OR= 5.91; IC 95% 1.14-30.66).

El 100% de los pacientes contestó la encuesta. En referencia a los cuidados posteriores a el COVID-19: el 80% (IC 95%, n= 68) mantenía los mismos cuidados por el riesgo de reinfección y el 20% (IC 95% 12-30%, n= 17) no porque consideraba que los anticuerpos le brindaban protección ante una reinfección. La mayoría de los que no mantuvieron los mismos recaudos habían resuelto los síntomas al mes (76% contra 24%, p 0.014). Con respecto a la visión de la pandemia después de la infección por SARS- CoV-2, cambió mucho para el 48%, algo para el 32% y nada para el 20% de los encuestados.

**Tabla 1. Características basales de la población en función de la persistencia de los síntomas posterior a la fase aguda de COVID-19.**

Variable	Todos	COVID Prolongado (Síntomas > 3 semanas)		Valor p
		Sí (N=44)	No (N=41)	
<b>Demográficas</b>				
Edad años, media (DE)	43 (13)	46 (12)	41 (13)	0.079
Edad ≥ 60 años, n (%)	8 (9)	4(9)	4(10)	1.000
Sexo Masculino, n (%)	38(45)	14(32)	24(59)	0.013
<b>Comorbilidades, n (%)</b>				
Diabetes Mellitus	7 (8)	3(7)	4(10)	0.707
HTA	11(13)	8(18)	3(7)	0.198
DLP	20 (24)	12(27)	8 (20)	0.451
Fumadores o Ex fumadores	7(8)	4(9)	3(7)	1.000
EPOC	1(1)	0(0)	1(2)	0.482
Enfermedad Coronaria	1(1)	1(2)	0(0)	1.000
Obesidad	8(9)	7(16)	1(2)	0.059
Ninguna	42(49)	25(57)	14(41)	0.157
Días desde el diagnóstico a la consulta, mediana (RIC)	53 (31-65)	57 (35-66)	45 (29-61)	0.092
<b>Síntomas, n (%)</b>				
Trastorno del sueño	16 (19)	6(14)	10 (24)	0.270
Angustia	14 (16)	9 (20)	5 (12)	0.305
Disnea en fase aguda, n (%)	20 (24)	11(25)	9(21)	0.802
Requirió internación, n (%)	12 (14)	9(20)	3(7)	0.120

DE: desvío estándar; HTA: hipertensión arterial; DLP: dislipidemia; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RIC: rango inter cuartil.

**Tabla 2. Análisis bivariado y multivariado de factores de riesgo asociados a persistencia de los síntomas posterior a la fase aguda de COVID-19.**

Variable	Análisis Bivariado OR Crudo (IC 95%)	Valor p	Análisis multivariado OR Ajustados* (IC 95%)	Valor p
Sexo Femenino	3.03 (1.24-7.35)	0.015	4.51 (1.60-12.74)	0.004
Edad entre 35-55 años	2.8 (1.13-6.91)	0.025	4.12 (1.41-12.05)	0.010
Obesidad	7.57 (0.89-64.48)	0.064	15.79 (1.61-154.46)	0.018
Hospitalización inicial	3.26 (0.82-13.01)	0.095	5.91 (1.14-30.66)	0.035
Disnea en fase aguda	1.19 (0.43-3.24)	0.741		
Una o más comorbilidades	1.86 (0.79-4.40)	0.159		

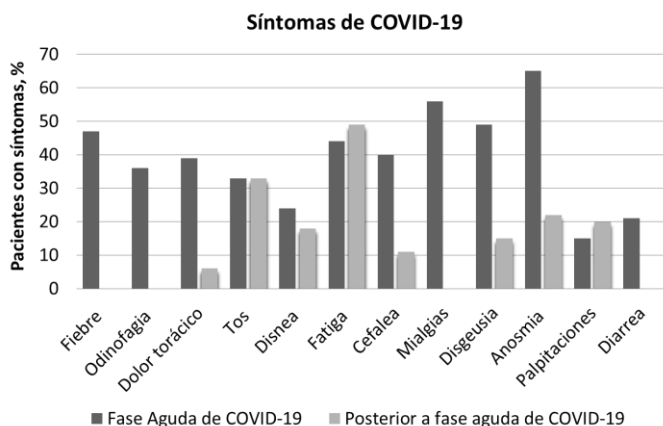
OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%. \*: Las variables utilizadas para el ajuste fueron sexo femenino, edad entre 35-55 años, obesidad y hospitalización inicial.

deberían evaluarse la aparición de estos síntomas, especialmente en aquellos con fatiga. Acorde con nuestros hallazgos Arnold DT. y col. reportaron que durante el seguimiento de los pacientes con COVID-19 el 24% tenía insomnio<sup>2</sup>. En concordancia con lo reportado previamente los síntomas van disminuyendo con el transcurso del tiempo<sup>8</sup>. En un estudio de seguimiento a 3 meses realizado en China solo un tercio de los pacientes continuaba con síntomas<sup>9</sup>. Carvalho-Schneider C. y Col. encontraron que la hospitalización al inicio de los síntomas, la edad de 40-60 años, la disnea y el COVID-19 grave se asociaron a la persistencia de los síntomas<sup>2</sup>. En nuestro estudio la hospitalización al inicio de los síntomas y la edad de 35-55 años mostraron una asociación similar. Pero en contraposición encontramos relación con el sexo femenino y no así con la presencia de disnea. Además en nuestro estudio la obesidad, variable vinculada con la gravedad y mortalidad del COVID-19<sup>10</sup>, fue otro factor asociado a la persistencia de los síntomas. Vale destacar que los hallazgos informados por Carvalho-Schneider C. y Col. fueron en base a un análisis bivariado y los nuestros en base a un análisis multivariado. Tanto la hospitalización, la obesidad y la disnea pueden estar vinculadas a la gravedad del COVID-19. Pero desconocemos porque la edad mediana se asocia con la persistencia de los síntomas, lo cual debería ser explorado en nuevos estudios.

La mayoría de los pacientes que presentó persistencia de síntomas mantuvo los mismos cuidados en contraposición con los que los habían resuelto, estos últimos en más de la mitad de los casos dejaron las medidas de prevención de la COVID-19. A nivel mundial se han descrito casos de reinfección o reactivación por SARS-CoV-2<sup>11,12</sup>, por lo que durante el seguimiento los médicos deberían reforzar que se continúen las medidas de prevención: distanciamiento social, lavado frecuente de manos, evitar espacios pocos ventilados y utilización de barbijos posterior a presentar la COVID-19. Para casi la mitad de los pacientes el haber presentado la COVID-19 les cambió en forma significativa la visión de la pandemia.

Serían de gran valor estudios que evalúen en forma sistemática y con escalas validadas los trastornos neuropsiquiátricos asociados al COVID-19. Para determinar la prevalencia, severidad, duración e impacto en la calidad de vida. Siendo de particular interés la fatiga, complicación a largo plazo de otros coronavirus como el síndrome respiratorio agudo grave (SARS)<sup>13</sup>.

Nuestro estudio tiene limitaciones. Primero, la selección de la muestra puede no ser representativa de los pacientes ambulatorios, ya que solo se incluyeron los pacientes que acudieron a control pudiendo estar los sintomáticos sobre representados. Segundo, este estudio fue realizado en un único centro ambulatorio con un tamaño muestral pequeño, lo que podría limitar el alcance de nuestros hallazgos. Tercero, la descripción de los cuadros graves es limitada por el bajo número de pacientes en esta categoría. Cuarto, los trastornos neuropsiquiátricos (fatiga, ansiedad, insomnio) no fueron evaluados con escalas validadas.



**Fig. 1. Síntomas de COVID-19 en la fase aguda y posterior a la misma. Se describen en porcentajes la frecuencia de los síntomas de COVID-19 tanto en su fase aguda como luego de 3 semanas del diagnóstico.**

## Discusión

Este estudio encontró que el 52% de los pacientes persistían con síntomas más allá de la fase aguda de COVID-19. El síntoma que persistió con más frecuencia fue la fatiga (49%) seguida de la tos (33%). El sexo femenino, la obesidad, la edad de 35-55 años y la hospitalización inicial, se asociaron a la persistencia de los síntomas. Un 20% de los pacientes dejó de seguir las recomendaciones de prevención porque creía estar inmunizado.

La persistencia de síntomas en nuestro estudio (52%) fue menor a la encontrada por Carfi A. y col. (87%)<sup>3</sup>, Arnol D. y col. (74%)<sup>5</sup> y Carvalho-Schneider C. y col. (68%)<sup>2</sup>. Esta diferencia puede deberse a las características de la población, los dos primeros estudios fueron realizados en pacientes que habían sido internados y el tercero presentó una proporción mayor de pacientes hospitalizados que en el presente estudio (35% contra 12%). El síntoma más frecuente posterior a la fase aguda fue la fatiga, conforme a lo comunicado previamente<sup>3,5,8</sup>. Aunque la anosmia y/o disgeusia fueron los síntomas iniciales más prevalentes en nuestra muestra (65%), a las 3 semanas solo el 25% de los pacientes persistía con trastornos del gusto u olfato acorde a lo reportado previamente<sup>3,5,8</sup>. Un tercio de los pacientes presentaron angustia y/o trastorno del sueño principalmente en los que presentaban fatiga. Esto sugiere que en el seguimiento de pacientes con COVID-19

## Conclusión

La persistencia de los síntomas de COVID-19 es frecuente, pero se va reduciendo a lo largo del tiempo. El sexo femenino, la obesidad, la edad 35-55 años y la hospitalización inicial son factores asociados. Se necesitan más estudios para confirmar nuestros hallazgos.

### Limitaciones de responsabilidad

Se declara que la responsabilidad del trabajo es sólo de los autores y que esta investigación no ha tenido fuentes de financiación.

### Conflictos de interés

Ninguno

### Fuentes de apoyo

No se obtuvo financiación para la realización de este estudio.

### Originalidad del trabajo

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio de difusión científica en forma completa ni parcialmente.

### Sesión de derechos

Los participantes de este trabajo ceden el derecho de autor a la Universidad Nacional de Córdoba para publicar en la Revista de la

Facultad de Ciencias Médicas y realizar las traducciones necesarias al idioma inglés.

### Participación de los autores

Todos los autores han participado en la concepción del diseño, recolección de la información y elaboración del manuscrito, haciéndose públicamente responsables de su contenido y aprobando su versión final.

## Bibliografía

1. Home - Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. En <https://coronavirus.jhu.edu/>; consultado el 31 de octubre de 2020.
2. Grant MC, Geoghegan L, Arbyn M, et al. The Prevalence of Symptoms in 24,410 Adults Infected by the Novel Coronavirus (SARS-CoV-2; COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis of 148 Studies from 9 Countries. *PLoS One* 2020; 23:1-19.
3. Carfi A., Bernabei R, Landi F, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 603-605.
4. COVID Symptom Study. How long does COVID-19 last? Kings College London, 2020. En [https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxlcmmdL-EFjh\\_al](https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1RxlcmmdL-EFjh_al); consultado octubre de 2020.
5. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up; results from a prospective UK cohort. *medRxiv* 2020.08.12.20173526.
6. Mahase E. Covid-19: What do we know about "long covid". *BMJ*. 2020; 370.
7. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370:m3026.
8. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen, et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin. Microbiol. Infect* 2020.
9. Zhao YM, Shang YM, Song WB, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *E Clinical Medicine* 2020.
10. Huang Y, Lu Y, Huang YM, et al. Obesity in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2020; 113.
11. Gousseff M, Penot P, Gallay L, et al. Clinical recurrences of COVID-19 symptoms after recovery: Viral relapse, reinfection or inflammatory rebound? *J. Infect* 2020; 81: 816-846.
12. To KK, Hung IF, Ip JD, et al. COVID-19 re-infection by a phylogenetically distinct SARS-coronavirus-2 strain confirmed by whole genome sequencing. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
13. Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch. Intern. Med* 2009; 169:2142-2147.