



## Revisión

## Incidencia del síndrome de disautonomía secundario a COVID-19 largo. Una revisión sistemática

### *Incidence of dysautonomia syndrome secondary to long COVID-19. A systematic review*

Lizbeth Quezada-Pineda<sup>1</sup> y Víctor Manuel Mendoza-Núñez<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Alumna del Diplomado en Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

<sup>2</sup> Coordinador Académico del Diplomado de Investigación Clínica y Epidemiológica, FES Zaragoza, UNAM

#### RESUMEN

**Introducción.** El síndrome de la COVID-19 largo (COVID-L) se define comúnmente como la persistencia de signos y síntomas que continúan o se desarrollan durante más de 4 semanas después del diagnóstico agudo de la COVID-19. En este sentido, el síndrome de disautonomía (SDISA) es una de las principales alteraciones del COVID-L, no obstante, desconocemos la frecuencia y el tipo de signos y síntomas más frecuentes del SDISA secundario al COVID-L, de ahí la relevancia de llevar a cabo una revisión sistemática. **Objetivo.** Presentar una síntesis del conocimiento sobre la incidencia y principales signos y síntomas del SDISA secundario al COVID-L. **Método.** Se llevó a cabo una búsqueda de estudios hasta el 8 de enero de 2024 en PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, TESIUNAM, con las siguientes palabras clave y estrategia: (“autonomic dysfunction” AND “COVID-19”) acorde con recomendaciones de PRISMA-2020. Se estimó la incidencia de los principales signos y síntomas del SDISA. **Resultados.** Se encontró una frecuencia en SDISA desde 4.17% hasta 95.8%, donde la mayoría de los signos y síntomas podían dividirse en cinco categorías: cardiovascular, musculo esquelético, neurológico, respiratorio y gastrointestinal. **Conclusión.** Nuestros hallazgos sugieren que las diferencias en la incidencia de los signos y síntomas del SDISA secundario a COVID-L está vinculada a las características socioculturales de la población de cada país y probablemente determinado por factores epigenéticos.

**Palabras clave:** COVID-19, disautonomía, disfunción autonómica, incidencia, post-COVID-19, secuela.

#### ABSTRACT

**Introduction.** Long COVID-19 syndrome (L-COVID) is commonly defined as the persistence of signs and symptoms that continue or develop for more than 4 weeks after the acute diagnosis of COVID-19. In this sense, dysautonomia syndrome (DYSAS) is one of the main disorders OF L-COVID, however, we do not know the frequency and type of most frequent signs and symptoms of DYSAS secondary to L-COVID, hence the relevance of carrying out a systematic review. **Aim.** To present a synthesis of knowledge about the incidence of dysautonomia and the main signs and symptoms of the long COVID-19-related syndrome. **Method.** A search for studies was conducted until January 8, 2024, in PubMed, Scopus, Web of Science, LILACS, SciELO, TESIUNAM, with the following keywords and strategy: (“autonomic dysfunction” AND “COVID-19”) according to PRISMA recommendations. **Results.** We found a frequency in DYSAS from 4.17% to 95.8%, where most signs and symptoms could be divided into five categories: cardiovascular, skeletal muscle, neurological, respiratory and gastrointestinal. **Conclusion.** Our findings suggest that differences in the incidence of signs and symptoms of SDISA secondary to COVID-L are linked to the sociocultural characteristics of the population of each country and probably determined by epigenetic factors.

**Keywords:** COVID-19, dysautonomia, autonomic dysfunction, incidence, post-COVID-19, sequelae.

**Correspondencia:** Víctor Manuel Mendoza-Núñez

E.mail: mendovic@unam.mx

Artículo recibido: 20 de junio de 2024

Artículo aceptado: 15 de octubre de 2024

Quezada-Pineda Ly Mendoza-Núñez VM. Incidencia del síndrome de disautonomía secundario a COVID-19 largo. Una revisión sistemática. *CyRS*. 2024; 6(2): 17-44. <https://doi.org/10.22201/fesz.26831422e.2024.6.2.3>



## INTRODUCCIÓN

A finales del año 2019, en la ciudad de Wuhan, China, empezaron a surgir casos de una neumonía severa, la cual se extendió rápidamente por todo el mundo afectando a más de 200 países. Se identificó el agente viral como Coronavirus Tipo 2 Causante de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). Asimismo, la enfermedad fue denominada COVID-19, una enfermedad respiratoria emergente. Altamente contagiosa. El riesgo de padecer COVID-19 fue generalizado en la población, con mayor probabilidad de secuelas graves en las personas adultas mayores y las enfermas de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, obesidad, enfermedades cardiovasculares, cáncer, entre otras.<sup>1</sup>

Además de la alta transmisibilidad y letalidad de la COVID-19, se observó una cronicidad de la enfermedad catalogada como COVID-19 largo (COVID-L). En este sentido, aunque no hay un consenso respecto al tiempo para ser catalogado como tal, en términos generales se acepta que la COVID-L se caracteriza por la persistencia de síntomas y signos que se desarrollan o continúan durante más de 4 semanas posteriores a la infección aguda de COVID-19.<sup>2</sup> Las manifestaciones clínicas de esta afectación van desde síntomas inespecíficos como fiebre, tos seca, astenia, cefalea, anorexia, alteraciones del olfato y el gusto, disnea y mialgias, hasta manifestaciones cardiovasculares como palpitaciones y sensación de opresión torácica, pudiendo asociarse complicaciones como daño miocárdico agudo, arritmias e insuficiencia cardíaca, además de alteraciones neurológicas y neuropsicológicas.<sup>3</sup>

El síndrome de disautonomía (SDISA) o disfunción autonómica, es una de las principales alteraciones secundarias al COVID-L, caracterizado por signos y síntomas del sistema nervioso autónomo (SNA). Al respecto, el SNA controla muchos procesos automáticos vitales para el organismo, como la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la respiración, la temperatura corporal, la digestión, la transpiración, la micción (acción de orinar) y la respuesta sexual.<sup>4</sup> Los síntomas más comunes de su alteración son la taquicardia, mareo, debilidad

o cansancio, dificultad cognitiva, visión borrosa, entre otras y puede clasificarse en primaria, en la cual no se conocen las causas y secundaria, que aparece debido a enfermedades autoinmunes.<sup>5</sup>

El SDISA es considerado como una condición producida por un trastorno en el SNA que en muchas ocasiones es de difícil diagnóstico y no como una enfermedad, debido a que es un conjunto de síntomas y manifestaciones que llega a alterar la calidad de vida del individuo. Su etiología es desconocida, por lo que existen diversas enfermedades, condiciones y otros factores como fármacos, estrés, traumatismos e incluso infecciones que provocan disfunciones en el SNA.<sup>6</sup>

Algunos estudios han reportado que el SDISA es una de las principales alteraciones secundarias al COVID-L, incluyendo el síndrome de taquicardia ortostática postural [POTS]<sup>6</sup>, no obstante, no se han publicado revisiones sistemáticas sobre la incidencia y principales signos y síntomas del SDISA secundario a COVID-L. Por tal motivo, el propósito de este estudio es presentar una síntesis del conocimiento sobre la incidencia y principales signos y síntomas del SDISA secundario a COVID-L, a través de una revisión sistemática.

## MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática siguiendo la metodología establecida por PRISMA-2020 (**Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analysis**) (Apéndice A).

La pregunta de investigación se formuló conforme al acrónimo PEO, (Población, Exposición, y Outcome), donde: P: Pacientes que presenten secuelas post COVID-19; E: COVID-19 y O: Disautonomía. La búsqueda de los artículos se realizó en *PubMed*, *Scopus*, *Web of Science*, *LILACS*, *SciELO*, *TESISUNAM* y *Google Académico* con las palabras claves y estrategia de búsqueda: "autonomic dysfunction" AND "COVID-19" seleccionando estudios publicados hasta el 8 de enero de 2024.

### **Crterios de inclusión y elegibilidad**

Se incluyeron estudios de cohorte, transversales analíticos y casos y controles, en idioma inglés, español o portugués, que reporten la frecuencia de los signos y síntomas de SDISA en los pacientes diagnosticados con COVID-L. Se excluyeron artículos de caso clínico, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis y cartas al editor.

### **Proceso de selección de estudios**

Todos los estudios fueron analizados considerando los siguientes datos: 1) autores, 2) año de publicación, 3) población de estudio, 4) tipo de estudios realizados para diagnosticar la disautonomía y 5) principales signos y síntomas de SDISA. La búsqueda y revisión de los títulos y resúmenes identificados en las plataformas fueron revisados de manera independientemente por dos revisores (LQ-P y VMM-N). Se seleccionaron los artículos con base en los títulos y resúmenes, posteriormente revisó el texto completo de los artículos seleccionados para valorar si cumplían los criterios de inclusión y elegibilidad para la revisión sistemática.

### **Evaluación de Resultados**

Esta revisión sistemática se enfocó en las frecuencias de signos y síntomas del SDISA reportadas por los pacientes COVID-L. Para ello, se consideró el total de pacientes que tuvieron COVID-L que hayan llevado un tratamiento hospitalario o ambulatorio reportados en todos los estudios, de esta población se tomó en cuenta la edad, el sexo y las comorbilidades y se comparó la incidencia en los signos y síntomas que presentaron después de su recuperación del COVID-L.

### **Riesgo de Sesgos**

Se utilizó la Escala Newcastle-Ottawa (NOS) (Cuadro 1) para evaluar la calidad de los estudios de casos y controles, transversales y cohorte. La escala consta de ocho ítems divididos en tres parámetros de calidad: (I) selección, (II) comparabilidad, (III) outcome/exposición. Se calificó la calidad de los estudios (buena, regular, mala) asignado una estrella a cada dominio:

- Calidad buena: se le asignó 3 o 4 estrellas en selección, 1 o 2 estrellas en comparabilidad y 2 o 3 estrellas en el dominio de *outcome*/exposición.
- Calidad regular: 2 estrellas en selección, 1 o 2 estrellas en comparabilidad y 2 o 3 estrellas en *outcome*/exposición.
- Calidad mala: 0 o 1 estrella en selección, 0 estrellas en comparabilidad y/o 0 o 1 estrellas en *outcome*/exposición.

### **RESULTADOS**

Siguiendo la estrategia de búsqueda descrita anteriormente, se encontraron 577 estudios: *PubMed* (n=160), *Web of Science* (n=146), *Scopus* (n=264), *LILACS* (n=4) y *SciELO* (n=3). Después de excluir duplicados se revisaron 309 título y resumen, de los cuales 59 fueron revisados de texto completo y fueron excluidos <sup>41</sup> por no cumplir con los criterios de inclusión y elegibilidad (Apéndice B), por lo que fueron incluidos 18 estudios en la revisión sistemática (Figura 1).

### **Características de los estudios**

El número total de pacientes con COVID-19 largo de los 18 estudios analizados suma n=1,739, con muestras que van desde n=6 hasta n=497, con un intervalo de edad de 17 hasta 81 años, respecto a la frecuencia por sexo, n= 620 eran hombres y n= 1,078 mujeres. Solo en cuatro de los artículos revisados no presentan signos y síntomas de índole cardiovascular.<sup>7-10</sup> Además, seis de los artículos reportaron comorbilidades,<sup>10-15</sup> y en quince la población era en su mayoría mujeres.<sup>7-9;12-14;16-24</sup>

### **Riesgo de Sesgo**

De los 18 estudios seleccionados dos,<sup>8,23</sup> tuvieron un puntaje menor de 8 en la escala de NOS (Cuadro 1).

### **Incidencia de SDISA en pacientes con COVID-L**

En el Cuadro 2 se presentan las características de los estudios y los signos y síntomas más frecuentes reportados por los estudios de COVID-L

**Cuadro 1. Escala Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios de casos y controles en metaanálisis.**

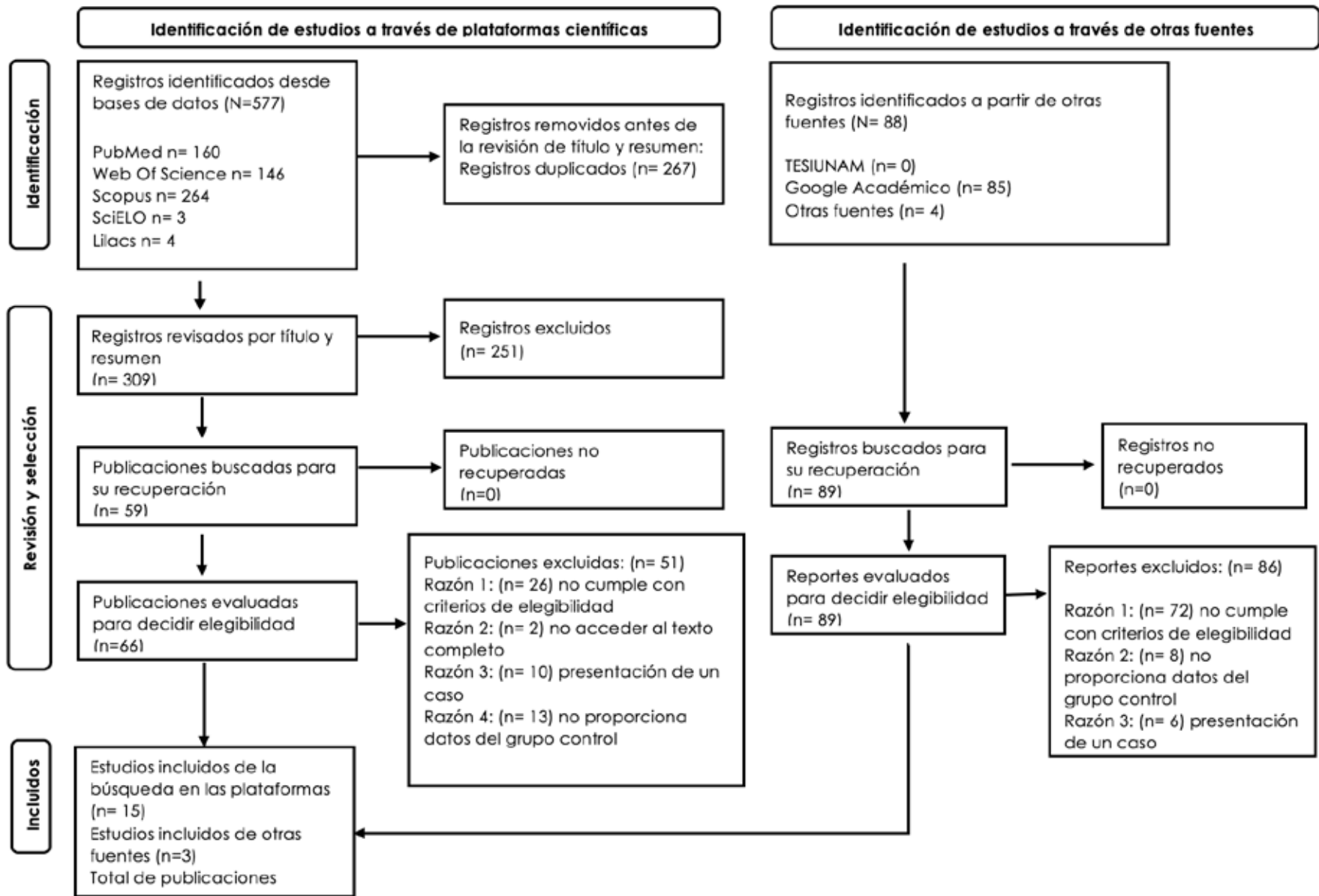
| Estudio   | Selección          |                                | Comparabilidad         |                         | Exposición                          |                                |  | Puntuación de calidad total |                      |
|---|--------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|----------------------|
|   | Definición de caso | Representatividad de los casos | Selección de controles | Definición de controles | Comparabilidad de casos y controles | Determinación de la exposición | Mismo método de determinación para los casos y controles |                             | Tasa de no respuesta |
| Hira <i>et al.</i> (2023) <sup>20</sup>         | 1                  | 1                              | 1                      | 0                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 8                    |
| Chung & Azar (2023) <sup>17</sup>               | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 9                    |
| Varma-Doyle <i>et al.</i> (2023) <sup>8</sup>   | 1                  | 1                              | 1                      | 0                       | 1                                   | 1                              | 1  | 1                           | 7                    |
| Taş & Taş (2023) <sup>21</sup>                  | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 9                    |
| Tsuchida <i>et al.</i> (2023) <sup>12</sup>     | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 9                    |
| Zanin <i>et al.</i> (2023) <sup>18</sup>        | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 9                    |
| Scala <i>et al.</i> (2022) <sup>10</sup>        | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 9                    |
| Erdal <i>et al.</i> (2022) <sup>9</sup>         | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 1                                   | 1                              | 1  | 1                           | 8                    |
| Buoite Stella <i>et al.</i> (2022) <sup>7</sup> | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 9                    |
| Gall <i>et al.</i> (2022) <sup>16</sup>         | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 9                    |

**Cuadro 1. Escala Newcastle-Ottawa (NOS) para evaluar la calidad de los estudios de casos y controles en metaanálisis.**

| Estudio   | Selección          |                                | Comparabilidad         |                         | Exposición                          |                                |  | Puntuación de calidad total |                      |
|---|--------------------|--------------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|--|-----------------------------|----------------------|
|   | Definición de caso | Representatividad de los casos | Selección de controles | Definición de controles | Comparabilidad de casos y controles | Determinación de la exposición | Mismo método de determinación para los casos y controles |                             | Tasa de no respuesta |
| Eldokla <i>et al.</i> (2022) <sup>23</sup>          | 1                  | 1                              | 0                      | 0                       | 1                                   | 1                              | 1  | 1                           | 6                    |
| Jamal SM, <i>et al.</i> 2022 <sup>22</sup>          | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 9                    |
| Milovanovic <i>et al.</i> (2021) <sup>15</sup>      | 1                  | 1                              | 0                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 8                    |
| Shouman <i>et al.</i> (2021) <sup>19</sup>          | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 9                    |
| Goodman <i>et al.</i> (2021) <sup>13</sup>          | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 9                    |
| Archontakis <i>et al.</i> (2023) <sup>14</sup>      | 1                  | 1                              | 1                      | 0                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 8                    |
| Hernandez-Perera <i>et al.</i> (2023) <sup>24</sup> | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 2                                   | 1                              | 1  | 1                           | 9                    |
| Shah <i>et al.</i> (2022) <sup>11</sup>             | 1                  | 1                              | 1                      | 1                       | 1                                   | 1                              | 1  | 1                           | 8                    |



Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso para la selección de los estudios que cumplieron los criterios de elegibilidad



recuperados. En este sentido, algunos artículos que reportan las comorbilidades, en la mayoría son diabetes mellitus tipo 2 e hipertensión arterial sistémica,<sup>10,11,14,15</sup> y en cuanto al sexo se puede observar que las mujeres fueron las más afectadas. Respecto a la incidencia, un estudio reportó que el 83.33% fue diagnosticado con POTS y todas fueron mujeres, también se reportaron signos y síntomas de índole cardiovascular, musculoesquelético, neurológico, respiratorio y gastrointestinal.<sup>17</sup> En ocho de los estudios se observaron otros tipos de disautonomía diferente a la POTS, como hipotensión ortostática (HO), intolerancia ortostática (IO), taquicardia sinusal inadecuada (TSI), síncope neurocardiígeno (SNC), reportando una incidencia que va desde 4.17% hasta 95.8%.<sup>7,11,13,15,19,20,22,24</sup> Asimismo, en cinco estudios solo reportaron la incidencia de disfunción autonómica sin especificar el tipo de signos y síntomas que va desde 15.21% hasta el 69%.<sup>10,11,14,18,21</sup> Por otro lado, solo cuatro estudios reportan el número de pacientes que presentan alteraciones,<sup>8,13,16,24</sup> y dos la incidencia según la mediana del método de diagnóstico COMPASS-31 con una incidencia mayor al 60% pero menor al 80%.<sup>7,23</sup>

### Signos y síntomas

Para fines de esta síntesis, los signos y síntomas se dividieron en cinco categorías: cardiovascular, musculoesquelético, neurológico, respiratorio y gastrointestinal (Cuadro 2), con el propósito de poder analizar con precisión los signos y síntomas más frecuentes reportados en cada uno de los estudios seleccionados para esta revisión, no obstante, se reportaron otros signos y síntomas.

En la categoría cardiovascular se incluyeron, arritmia (palpitaciones, taquicardia), síncope, pre-síncope, dolor precordial, HO y otros trastornos vasomotores, siendo la arritmia el más observada de esta categoría, reportada por doce de los estudios analizados con una incidencia entre el 16.3% y 100%.<sup>11-14,16-24</sup> La HO<sup>15</sup> y trastornos vasomotores,<sup>23</sup> fueron reportados una sola vez con incidencias del 33.0% y 19.9% respectivamente.

Asimismo, en la categoría musculoesquelético, se observó astenia, mialgia, fatiga de esfuerzo, dolor ardiente y dolor de hombro, donde la astenia fue el

más reportado<sup>9,11-14,16-18, 20-22,24</sup> con incidencias que van desde 11.9% hasta 100%. En un estudio se encontró la combinación mialgia/astenia con un 22.7%, en otro observaron dolor ardiente y dolor de hombro con una incidencia del 11% y el 4% respectivamente.<sup>7,19</sup>

En cuanto a la categoría de índole neurológico, se incluyeron signos y síntomas tales como cefaleas, disfunción cognitiva, intolerancia ortostática (IO), trastornos del sueño (insomnio, etc.), mareos, olvidos, aturdimiento, hiperhidrosis, intolerancia al esfuerzo, disfunción secretomotor y parestesias, disfunción pupilar, disfunción autonómica (EA) y otros síntomas neurológicos. La cefalea fue reportada en doce de los estudios observando incidencias del 13.4% al 79%.<sup>7,9,12,13,16-22,24</sup> En un estudio reportaron otros síntomas neurológicos con una incidencia de 18.8%, sin especificar cuáles eran.<sup>18</sup>

Por otro lado, la categoría de índole respiratorio incluyó signos y síntomas como disnea y respiración disfuncional, en donde disnea fue reportada en doce estudios y dando incidencias que van desde 17.4% hasta 86%.<sup>7,9-12,16-21,24</sup> En un estudio se reporta la respiración disfuncional con una incidencia del 79%.<sup>16</sup>

En la categoría gastrointestinal se tomaron en cuenta signos y síntomas como náuseas, distensión abdominal, constipación o diarrea. En tres estudios no se especifica el tipo de síntoma gastrointestinal y se reportan todos los signos y síntomas antes mencionados observando una incidencia que va desde 69.3% hasta 91.6%,<sup>8,17,23</sup> en dos estudios únicamente se reporta la diarrea como síntoma gastrointestinal,<sup>9,10</sup> con incidencias del 21.8 y 26.3% respectivamente, en otro se reporta únicamente la constipación con un 29% de incidencia.<sup>20</sup>

En el cuadro 3, se presentan la frecuencia de los principales signos y síntomas secundarios a COVID-L, los cuales fueron registrados en la mayoría de los estudios. La estimación global de la presencia de algún signo o síntoma fue desde 38.3% hasta 53.7%. Las frecuencias más bajas de la incidencia de palpitaciones van desde el 16.3% hasta 31% y las más altas van desde el 60.8% hasta el 100%.<sup>11-14,16-22, 24</sup>



**Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes**

| Autor/<br>Año País                             | Diseño de estudio | Población  | Comorbilidad     | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento   | Método de diagnóstico  | Prevalencia/<br>Incidencia   | Signos/Síntomas |                                      |  |                             |  |
|--|-------------------|--|------------------|----------------|------------------------|--|--|-----------------|--------------------------------------|--|-----------------------------|--|
|  |                   |  |                  |                |                        |  |  | Cardiovascular  | Musculo esquelético                  | Neurológico  | Respiratorio                | Gastrointestinal   |
| Buoite et al. (2022) Italia <sup>7</sup>       | Cohorte           | N = 180<br><br><b>Edad</b><br>51 ± 13 años<br><br><b>Sexo</b><br>F: 127 (70,6%);<br>M: 53 (29,4%)  | NO REPORTA       | NO REPORTA     | Pacientes ambulatorios | -Pruebas realizadas a pacientes reclutados en un periodo de 3 meses:<br><br>-Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA)<br><br>-COMPASS-31  | La mediana de la puntuación total del COMPASS-31 fue 17,6 (6,9-31,4) y superior a 13,25 en el 61,1% de la muestra *OH en el 13,8%  | NO REPORTA      | -Mialgia / astenia<br>41/180 (22,7%) | -Cefaleas<br>24/180 (13,4%)<br><br>-Mareos<br>13/180 (7,2%)<br><br>-Disfunción cognitiva:<br>76/180 (42,3%)<br><br>-Alteraciones del sueño<br>19/180 (10,3%) | -Disnea:<br>110/180 (61,3%) | NO REPORTA   |
| Varma-Doyle et al. (2023) EE. UU. <sup>8</sup> | Cohorte           | N= 6 pacientes: n = 4/6 síntomas previos de disautonomía n= 2/6 síntomas autonómicos de nueva aparición<br><br><b>Edad</b><br>21-37 años<br><br><b>Sexo</b><br>Mujeres | Sin comorbilidad | NO REPORTA     | NO REPORTA             | -Pruebas realizadas en pacientes con síntomas de disfunción autonómica en un periodo de 16 meses:<br><br>-Variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda<br>-Maniobras de Valsalva | -Empeoramiento de disautonomía después de COVID-19: 2/4<br><br>-Taquicardia ortostática postural: 1/2<br><br>-Intolerancia ortostática nueva o empeorada después de la infección por SARS-CoV-2: (6/6) | NO REPORTA      | NO REPORTA                           | -Disfunción secretomotor y parestesias (3/6)<br><br>-Disfunción pupilar con dificultades de acomodación (1/6)  | NO REPORTA                  | -Anorexia, distensión intestinal náuseas, diarrea o constipación (5/6) |



## Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes

| Autor/<br>Año País                       | Diseño de estudio     | Población  | Comorbilidad  | Farmacoterapia  | Lugar de tratamiento                           | Método de diagnóstico   | Prevalencia/<br>Incidencia   | Signos/Síntomas |  |                          |                        |                         |
|--|-----------------------|--|---|---|--|---|--|-----------------|--|--------------------------|------------------------|-------------------------|
|  |                       |  |   |   |  |   |  | Cardiovascular  | Musculo esquelético                                    | Neurológico              | Respiratorio           | Gastrointestinal        |
| Erdal et al. (2022) Turquía <sup>9</sup> | Transversal analítico | N = 112<br><br><b>Edad</b><br>40,3 ± 12,0 años<br><br><b>Sexo</b><br>F: 68/112 (61%);<br>M: 44/112 (39%)                                     | NO REPORTA  | NO REPORTA  | Pacientes ambulatorios y hospitalizado 10 (9%) | -Pruebas realizadas a pacientes reclutados en un periodo de 3 meses:<br><br>-Escala SCOPA-AUT                                   | La presencia de fatiga aumentó el riesgo de disfunción autonómica en 2,2 veces | NO REPORTA      | -Astenia 82/112 (73,2%)<br><br>-Mialgia 52/112 (46,4%) | -Cefaleas 74/112 (66,0%) | -Disnea 32/112 (29,0%) | -Diarrea 24/112 (21,8%) |
| Scala et al. (2022) Roma <sup>10</sup>   | Cohorte               | N = 38<br><br><b>Edad</b><br>Mediana: 49,5 (36,5-67,0 años)<br>Rango: 19-86 años<br><br><b>Sexo</b><br>F: 12/38 (31,6%);<br>M: 26/38 (68,4%) | Hipertensión 13/38 (34,2%)<br><br>Cardiopatía 4/38 (10,5%)<br><br>Distiroidismo 4/38 (10,5%)<br><br>Insuficiencia renal 1/38 (2,6%) | bloqueadores a 0/38 (0%)<br>bloqueadores beta 5/38 (13,2%)<br>inhibidores de la ECA 4/38 (10,5%)<br>Sartanes 6/38 (15,8%)<br>Bloqueadores de los canales de calcio 3/38 (7,9%)<br>Antiarrítmicos 0/38 (0%)<br>Fármacos antiepilépticos 0/38 (0%)<br>Antidepresivos 1/38 (2,6%)<br>Antipsicóticos 1/38 (2,6%)<br>Drogas hipnóticas 2/38 (5,3%) | NO REPORTA                                     | -Pruebas realizados en pacientes inscritos en un periodo de 7 meses (134 días):<br><br>-COMPASS-31<br>-Prueba de soporte activo | prevalencia de *EA del 36,8%   | NO REPORTA      | NO REPORTA   | -Mareo 12/38 (31,6%)     | -Disnea 18/38 (47,4%)  | -Diarrea 10/38 (26,3%)  |



**Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes**

| Autor/<br>Año País  | Diseño de estudio     | Población  | Comorbilidad | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento | Método de diagnóstico  | Prevalencia/<br>Incidencia  | Signos/Síntomas   |                      |   |                      |   |
|---|-----------------------|--|--------------|----------------|----------------------|--|---|---|----------------------|---|----------------------|---|
|   |                       |  |              |                |                      |  |   | Cardiovascular  | Musculo esquelético  | Neurológico   | Respiratorio         | Gastrointestinal  |
| Shouman, <i>et al.</i> , 2021. EE. UU. <sup>23</sup>      | Transversal analítico | N = 322<br><br><b>Edad</b><br>35,92 ± 11,92 años<br><br><b>Sexo</b><br>F:235/322 (73%)<br>M: 87/322 (27%)            | NO REPORTA   | NO REPORTA     | En la clínica        | -Pruebas realizadas al menos 1 mes (4 semanas) desde el inicio de los síntomas:<br><br>-COMPASS -31  | •mediana de la puntuación COMPASS-31 fue 26,29 (0-76,73)<br>•247/322 pacientes (76,7%) tuvieron una puntuación alta de COMPASS-31 >16,4.  | Vasomotora 64/322 [19,9%]   | NO REPORTA           | -Intolerancia ortostática 237/322 [73,6%]<br><br>-Disfunción secretomotor 246/322 [76,4%] | NO REPORTA           | -Gastrointestinal (náuseas, distensión abdominal, constipación o diarrea) 295/322 [91,6%] |
| Hernández-Perera <i>et al.</i> (2023) Cuba. <sup>24</sup> | Cohorte               | N = 18<br><br><b>Edad</b><br>Mediana: 50 años (rango de edad de 25 a 70 años)<br><br><b>Sexo</b><br>F: 80%<br>M: 20% | NO REPORTA   | NO REPORTA     | NO REPORTA           | -Pruebas realizadas en pacientes con síntomas post covid después de 3 meses:<br>-Marcadores de inflamación (Proteína C Reactiva, Ferritina y LDH)<br>-Prueba Lean de la NASA (PLN) de 10 minutos | Trastornos autonómicos: 12/18<br>-Taquicardia Ortostática postural (POTS): 7/12<br>-Síncope Vasovagal (SVV): 1/12<br>-Hipotensión ortostática (HO): 1/12<br>-Taquicardia sinusal inadecuada (TSI): 3/12 | -Síncopes 18/18 (100%)<br>-Arritmia (palpitaciones): 18/18 (100%) | Astenia 6/18 (33.3%) | -Mareos 18/18 (100%)<br>-Cefalea: 6/18 (33.3%)<br>-Disfunción cognitiva: 6/18 (33.3%)     | -Disnea 6/18 (33.3%) | NO REPORTA  |

**Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes**

| Autor/<br>Año País                                    | Diseño de estudio     | Población  | Comorbilidad  | Farmacoterapia   | Lugar de tratamiento      | Método de diagnóstico  | Prevalencia/<br>Incidencia  | Signos/Síntomas   |                     |   |              |                  |
|---|-----------------------|--|---|--|---------------------------|--|---|---|---------------------|---|--------------|------------------|
|   |                       |  |   |  |                           |  |   | Cardiovascular  | Musculo esquelético | Neurológico   | Respiratorio | Gastrointestinal |
| Goodman <i>et al.</i> (2021) EE. UU. <sup>13</sup>    | Transversal analítico | N = 6<br><br><b>Edad</b><br>22-66 años<br><br><b>Sexo</b><br>F: 4;<br>M: 2   | Eccema (1/6)  | NO REPORTA   | Ninguno fue hospitalizado | -No se reporta el periodo de tiempo que se usó para realizar las pruebas:<br><br>-Prueba cuantitativa del reflejo del axón sudomotor<br>-Evaluación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca (función cardiovagal) con respiración profunda<br>-Maniobra de Valsalva<br>-Prueba de mesa basculante (TTT),  | 4/6 hallazgos potencialmente compatibles con POTS<br>2 pacientes con hipertensión y taquicardia en HUT<br>hipotensión ortostática en 1/4 paciente, taquicardia postural excesiva típica del síndrome de taquicardia postural en 4/4 pacientes e hipertensión postural en 3/4 pacientes. | -Arritmia (palpitaciones): 5/6 (83%)  | Astenia: 6/6 (100%) | Aturdimiento 6/6 (100%)   | NO REPORTA   | NO REPORTA       |
| Archontakis <i>et al.</i> (2023) Grecia <sup>14</sup> | Transversal analítico | N = 42<br><br><b>Edad</b><br>Mediana: 41,2 ± 11,3 años (rango: 26 - 66 años)<br><br><b>Sexo</b><br>F: 37/42 (88,1%)<br>M: 5/42 (11,9%) | Hipertensión arterial: 9/42 (21,4%)<br><br>Diabetes mellitus: 2/42 (4,8%)<br><br>Dislipidemia: 9/42 (21,4%)<br><br>Fumar: 14/42 (33,3%) | 29 pacientes (69%) recibieron farmacoterapia para el tratamiento de la presunta disfunción autonómica: Betabloqueante (metoprolol o bisoprolol): (n = 16)<br>Ivabradina: (n = 11)<br>betabloqueante/ ivabradina: (n = 2) | Ambulatorios              | -Pruebas realizadas a pacientes inscritos en un periodo de 11 meses:<br><br>-Prueba de ejercicio tradicional en cinta rodante en el 45%<br>-Prueba de caminata de 6 minutos en el 55% de los pacientes.<br>-Examen físico completos<br>-Pruebas de laboratorio<br>-ECG de 12 derivaciones<br>-Ecocardiograma<br>-Prueba de esfuerzo con ejercicio (EST) en cinta rodante<br>-Prueba de inclinación de la mesa (n=2)<br>-Prueba de soporte de 10 minutos<br>-Holter | Tratamiento farmacéutico betabloqueante, ivabradina o ambos: mejoría sintomática en el 82,8% síntomas residuales: 69% de los pacientes después de 3 meses.  | Arritmia (palpitaciones) 32/42 (76,2%)<br><br>-Pre-síncope 10/42 (23,8%)<br><br>-Síncope 6/42 (14,3%) | Astenia 29/42 (69%) | -Intolerancia al esfuerzo 42/42 (100%)<br><br>-Intolerancia ortostática 11/42 (26,2%) | NO REPORTA   | NO REPORTA       |

**Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes**

| Autor/<br>Año País   | Diseño de estudio     | Población   | Comorbilidad   | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento                                  | Método de diagnóstico  | Prevalencia/<br>Incidencia  | Signos/Síntomas  |  |  |  |   |
|--|-----------------------|---|--|----------------|---|--|---|--|--|--|--|---|
|  |                       |   |  |                |   |  |   | Cardiovascular   | Musculo esquelético  | Neurológico  | Respiratorio   | Gastrointestinal  |
| Milovanovic et al. (2021) Bosnia y Herzegovina <sup>15</sup> | Casos y controles     | N = 116 pacientes: grupo grave n = 45 grupo leve n = 30 pacientes<br><br><b>Edad</b><br>Leve: F: 46,05 ± 16,78 años<br>M: 40,71 ± 16,57 años;<br>Severo: F: 52,18 ± 19,64 años<br>M: 51,27 ± 17,60 años<br><br><b>Sexo</b><br>Leve: F: 14/30 M: 16/30;<br>Severo: F: 21/45 M: 24/45 | 41/116: Diabetes mellitus (7/41 [6%]) hipertensión (18/41 [16%]) Síncope (16/41 [14%]) | NO REPORTA     | Hospitalizados, no hay datos de oxígeno o ventilación | -Pruebas realizadas en pacientes hospitalizados en un periodo de ≥ 1 mes (39 días):<br><br>-Pruebas básicas de reflejo autónomo cardiovascular (CART)<br>-Análisis de variabilidad de la frecuencia cardíaca (HRV) latido a latido<br>-Análisis de variabilidad de la presión arterial sistólica y diastólica (BPV)<br>-Sensibilidad de los barorreceptores (BRS). | No aplica   | -Hipotensión ortostática: 38/116 (33,0%)   | NO REPORTA   | -Disfunción autonómica (EA): 23/45 (51,5%) graves; 23/30 (78,0%) leves | NO REPORTA   | NO REPORTA  |
| Gall et al. (2022) Inglaterra <sup>16</sup>                  | Transversal analítico | N= 14<br><br><b>Edad</b><br>35 ± 10 años (rango 17-48 años)<br><br><b>Sexo</b><br>F: 12/14 (85,7%);<br>M: 2/14 (14,3%)  | NO REPORTA   | NO REPORTA     | Ambulatorio   | -Prueba de reposo en casa: 8 ± 3 meses desde el inicio de los síntomas:<br>-Evaluación postural de la frecuencia cardíaca<br>-Presión arterial<br><br>-Prueba de mesa inclinada: 5 ± 2 meses desde el inicio de los síntomas:<br>-ECG<br>-Prueba de esfuerzo (CPET)  | -Somnolencia a CPET y pruebas de función pulmonar: 7/14<br>-Tolerancia al ejercicio rango normal: 5/7<br>-Tolerancia al ejercicio en baja condición física: 2/7<br>-Pruebas de función pulmonar normales: 6/7<br>-Signos de respiración disfuncional: 4/7 | -Prominentes al estar de pie y mejoraron al estar en decúbito: 14/14 (100%)<br><br>-Arritmia (palpitaciones): 13/14 (93%)<br><br>-Síncope: 12/14 (86%) | -Astenia 2/14 (14%)<br><br>-Disfunción cognitiva: 5/14 (36%) | -Cefaleas: 11/14 (79%)   | -Respiración disfuncional: 11/24 (79%)<br><br>-Disnea: 12/14 (86%) | -Náuseas, distensión abdominal, constipación o diarrea: 10/14 (71%) |

## Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes

| Autor/<br>Año País                               | Diseño de estudio     | Población   | Comorbilidad | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento                           | Método de diagnóstico   | Prevalencia/<br>Incidencia  | Signos/Síntomas   |   |   |                      |   |
|--|-----------------------|---|--------------|----------------|--|---|---|---|---|---|----------------------|---|
|  |                       |   |              |                |  |   |   | Cardiovascular  | Musculo esquelético   | Neurológico   | Respiratorio         | Gastrointestinal  |
| Chung & Azar (2023) EE. UU. <sup>17</sup>        | Transversal analítico | N = 13<br><br><b>Edad</b><br>47.39 ±14.01 años<br><br><b>Sexo</b><br>F: 11/13 (84,62%);<br>M: 2 (15.38%)            | NO REPORTA   | NO REPORTA     | Ambulatorios y hospitalización corta (<5 días) | -Pruebas realizadas en pacientes de 1-3 meses (4-12 semanas) con síntomas continuos:<br><br>-Prueba de mesa inclinada<br>-Variabilidad de la frecuencia cardíaca durante la respiración profunda (HRVDB)<br>-Maniobra de Valsalva<br>-Biopsia del nervio cutáneo<br>-Pruebas de anticuerpos | *POTS: 5/6 (83,33%) (mujeres)   | -Arritmia (palpitaciones): 8/13 (61.54%)<br><br>-Dolor precordial 3/13 (23.08%) | Astenia: 13/13 (100%)<br><br>-Fatiga de esfuerzo 11/13 (92.30%) | Intolerancia ortostática 13/13 (100%)<br><br>-Disfunción cognitiva: 12/13 (92.30%)<br><br>-Cefaleas 5/13 (38.46%)<br><br>-Trastorno del sueño (Insomnio) 10/13 (76.92%) | Disnea 9/13 (69.23%) | -Gastrointestinal (náuseas, distensión abdominal, constipación o diarrea) 9/13 (69.23%) |
| Zanin et al. (2023) París, Francia <sup>18</sup> | Cohorte               | N = 16<br><br><b>Edad</b><br>Mediana: 37 años [31-43 años]<br><br><b>Sexo</b><br>F: 15/16 (96,8%)<br>M: 1/16 (3.2%) | NO REPORTA   | NO REPORTA     | Ambulatorios                                   | -Pruebas realizadas 9 meses desde el inicio de síntomas:<br><br>-Evaluación de la función autónoma.<br>-Prueba de Schirmer<br>-Puntuación de Kale<br>-Puntuación compuesta de gravedad autonómica<br>-Estudios de conducción nerviosa.<br>-Pruebas biológicas y datos de imágenes.          | -Uno o más síntomas, 6/14 (37,5%)<br><br>-Alteración de la función cardíaca parasimpática en 5-14 (31%) | -Arritmia (palpitaciones): 5/16 (31%).<br><br>-Dolor precordial 6/16 (37,5%)    | -Astenia 14/16 (87,5%)<br><br>-Cefaleas 9/16 (56%)              | -Otros síntomas neurológicos 3/16 (18.8%)   | -Disnea 10/16 (62%)  | NO REPORTA  |



**Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes**

| Autor/<br>Año País                                      | Diseño de<br>estudio          | Población  | Comorbilidad | Farmacoterapia  | Lugar de<br>tratamiento                      | Método de<br>diagnóstico  | Prevalencia/<br>Incidencia   | Signos/Síntomas  |  |   |                           |                  |
|---|-------------------------------|--|--------------|---|--|---|--|--|--|---|---------------------------|------------------|
|   |                               |  |              |   |  |   |  | Cardiovascular   | Musculo<br>esquelético   | Neurológico   | Respiratorio              | Gastrointestinal |
| Shou-<br>man, et<br>al., 2021.<br>EE. UU. <sup>19</sup> | Trans-<br>versal<br>analítico | N = 27<br><br><b>Edad</b><br>21-77 años;<br>Mediana: 30<br>años<br><br><b>Sexo</b><br>F: 16 (59%)<br>M: 11 (41%) | NO REPORTA   | Anticolinérgica   | NO<br>REPORTA                                | -Pruebas<br>realizadas<br>en pacientes<br>identificados<br>con síntomas<br>de disfunción<br>autonómica en<br>un periodo de<br>10 meses:<br><br>-Prueba de re-<br>flejo autónomo<br>(ARS) y/o<br>prueba termor-<br>reguladora del<br>sudor (TST).<br>-Pruebas cu-<br>antitativas del<br>reflejo del axón<br>sudomotor<br>(QSART)<br>-Maniobra de<br>Valsalva<br>-Inclinación<br>pasiva de la<br>cabeza hacia<br>arriba | -17/27 (63%).<br><br>-El 22% cumplía<br>los criterios del<br>síndrome de<br>taquicardia<br>postural (POTS)<br><br>-El 11 con<br>hallazgos para<br>respaldar la<br>intolerancia<br>ortostática.   | -Dolor<br>precordial 5/27<br>(19%)<br><br>-Arritmia<br>(palpitaciones)<br>7/27 (26%)<br><br>-Síncope<br>3/27 (11%) | -Dolor<br>ardiente<br>3/27 (11%)<br><br>-Dolor de<br>hombro 1/27<br>(4%) | -Cefaleas<br>7/27 (26%)<br><br>-Aturdimiento<br>17/27 (93%)<br><br>-Hiperhidrosis<br>3/27 (11%)   | -Disnea:<br>7/27<br>(26%) | NO<br>REPORTA    |
| Jamal et<br>al. (2022)<br>EE. UU. <sup>22</sup>         | Cohorte                       | N= 24<br><br><b>Edad</b><br>43,1 ± 11,3<br>años<br><br><b>Sexo</b><br>F: 20/24<br>(83.3%) M:<br>4/24 (16.7%)     | NO REPORTA   | Betablo-<br>queantes para<br>los síntomas de<br>PASC: 7 | Ambula-<br>torios y 2<br>hospitaliza-<br>dos | -Pruebas<br>realizadas al<br>menos 3 mes-<br>es desde la<br>recuperación<br>de covid-19:<br><br>-Pruebas de<br>mesa incli-<br>nada hacia<br>arriba (HUTT)   | -Intolerancia<br>ortostática en<br>HUTT: 23/24<br>(95.8%)<br><br>-POTS 4/24<br>(16.7%):<br><br>-Intolerancia<br>ortostática<br>(POI): 15/24<br>(62.5%):<br><br>-Síncope neu-<br>rocardiígeno<br>3/24 (12.5%)<br><br>-Hipotensión<br>ortostática:<br>1/24 (4.17%) | -Arritmia<br>(palpitaciones)<br>24/24 (100%)<br><br>-Dolor precor-<br>dial 6/24 (24%)                              | -Astenia<br>21/24<br>(87.5%)   | -Intolerancia<br>al esfuerzo:<br>24/24 (100%)<br><br>-Cefaleas<br>11/24<br>(45.8%)<br><br>-Disfunción<br>cogni-<br>tiva: 16/24<br>(66.7%) | NO<br>REPORTA             | NO REPORTA       |

**Cuadro 2. Frecuencia de signos y síntomas más frecuentes de estudios trasversales analíticos, casos y controles y cohortes**

| Autor/<br>Año País                                 | Diseño de estudio     | Población  | Comorbilidad | Farmacoterapia | Lugar de tratamiento | Método de diagnóstico  | Prevalencia/<br>Incidencia  | Signos/Síntomas   |   |   |                      |   |
|--|-----------------------|--|--------------|----------------|----------------------|--|---|---|---|---|----------------------|---|
|  |                       |  |              |                |                      |  |   | Cardiovascular  | Musculo esquelético   | Neurológico   | Respiratorio         | Gastrointestinal  |
| Eldokla et al. (2022) Egipto. <sup>23</sup>        | Transversal analítico | N = 322<br><b>Edad</b><br>35,92 ± 11,92 años<br><b>Sexo</b><br>F:235/322 (73%)<br>M: 87/322 (27%)            | NO REPORTA   | NO REPORTA     | En la clínica        | -Pruebas realizadas al menos 1 mes (4 semanas) desde el inicio de los síntomas:<br><br>-COMPASS -31  | •mediana de la puntuación COMPASS-31 fue 26,29 (0-76,73)<br><br>•247/322 pacientes (76,7%) tuvieron una puntuación alta de COMPASS-31 >16,4.  | Vasomotora 64/322 [19,9%]   | NO REPORTA  | -Intolerancia ortostática 237/322 [73,6%]<br><br>-Disfunción secretomotor 246/322 [76,4%] | NO REPORTA           | -Gastrointestinal (náuseas, distensión abdominal, constipación o diarrea) 295/322 [91,6%] |
| Hernández-Perera et al. (2023) Cuba. <sup>24</sup> | Cohorte               | N = 18<br><b>Edad</b><br>Mediana: 50 años (rango de edad de 25 a 70 años)<br><b>Sexo</b><br>F: 80%<br>M: 20% | NO REPORTA   | NO REPORTA     | NO REPORTA           | -Pruebas realizadas en pacientes con síntomas post covid después de 3 meses:<br><br>-Marcadores de inflamación (Proteína C Reactiva, Ferritina y LDH)<br><br>-Prueba Lean de la NASA (PLN) de 10 minutos | Trastornos autonómicos: 12/18<br><br>-Taquicardia Ortostática postural (POTS): 7/12<br><br>-Síncope Vasovagal (SVV): 1/12<br><br>-Hipotensión ortostática (HO): 1/12<br><br>-Taquicardia sinusal inadecuada (TSI): 3/12 | -Síncopes 18/18 (100%)<br><br>-Arritmia (palpitaciones): 18/18 (100%) | -Astenia: 6/18 (33.3%)<br><br>-Disfunción cognitiva: 6/18 (33.3%) | -Mareos 18/18 (100%)<br><br>-Cefalea: 6/18 (33.3%)  | -Disnea 6/18 (33.3%) | NO REPORTA  |


**Cuadro 3. Concentrado de datos para el análisis de datos cuantitativos**

| Autor año   | Palpitaciones          | Síncope               | Astenia                 | Cefalea                 | Disnea                  |
|---|------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Buoite <i>et al.</i> (2022) Italia <sup>7</sup>           | -                      | -                     | 41/180 (22,7%)          | 24/180 (13,4%)          | 110/180 (61,3%)         |
| Erdal <i>et al.</i> (2022) Turquía <sup>9</sup>           | -                      | -                     | 82/112 (73,2%)          | 74/112 (66,0%)          | 32/112 (29,0%)          |
| Scala <i>et al.</i> (2022) Roma. <sup>10</sup>            | -                      | -                     | -                       | -                       | 18/38 (47,4%)           |
| Shah <i>et al.</i> (2022) India <sup>11</sup>             | 15/92 (16,3%)          | 2/92 (2,1%)           | 11/92 (11,9%)           | -                       | 16/92 (17,4%)           |
| Tsuchida <i>et al.</i> (2023) Japón <sup>12</sup>         | 132/497 (26,6%)        | -                     | 297/497 (59,8%)         | 192/497 (38,6%)         | 161/497 (32,4%)         |
| Goodman <i>et al.</i> (2021) EE. UU. <sup>13</sup>        | 5/6 (83%)              | -                     | 6/6 (100%)              | 4/6 (67%)               | -                       |
| Archontakis <i>et al.</i> (2023) Grecia <sup>14</sup>     | 32/42 (76,2%)          | 6/42 (14,3%)          | 29/42 (69%)             | -                       | -                       |
| Gall <i>et al.</i> (2022) Inglaterra <sup>16</sup>        | 13/14 (93%)            | 12/14 (86%)           | 2/14 (14%)              | 11/14 (79%)             | 12/14 (86%)             |
| Chung & Azar (2023) EE. UU. <sup>17</sup>                 | 8/13 (61,54%)          | -                     | 13/13 (100%)            | 5/13 (38,46%)           | 9/13 (69,23%)           |
| Zanin <i>et al.</i> (2023) Paris, Francia <sup>18</sup>   | 5/16 (31%)             | -                     | 14/16 (87,5%)           | 9/16 (56%)              | 10/16 (62%)             |
| Shouman, <i>et al.</i> 2021. EE. UU. <sup>19</sup>        | 7/27 (26%)             | 3/27 (11%)            | -                       | 7/27 (26%)              | 7/27 (26%)              |
| Hira, <i>et al.</i> (2023) Canadá <sup>20</sup>           | 49/70 (70%)            | -                     | 64/70 (91%)             | 41/70 (59%)             | 51/70 (74%)             |
| Taş S & Taş Ü. (2023) Turquía. <sup>21</sup>              | 31/51 [60,8%]          | -                     | 24/51 [47,1%]           | 10/51 [19,6%]           | 14/51 [27,5%]           |
| Jamal <i>et al.</i> (2022) EE. UU. <sup>22</sup>          | 24/24 (100%)           | -                     | 21/24 (87,5%)           | 11/24 (45,8%)           | -                       |
| Hernández-Perera <i>et al.</i> (2023) Cuba. <sup>24</sup> | 18/18 (100%)           | 18/18 (100%)          | 6/18 (33,3%)            | 6/18 (33,3%)            | 6/18 (33,3%)            |
| <b>Estimación global</b>                                  | <b>339/870 (38,9%)</b> | <b>41/193 (21,2%)</b> | <b>610/1135 (53,7%)</b> | <b>394/1028 (38,3%)</b> | <b>446/1128 (39,5%)</b> |



### Comorbilidad en pacientes con COVID-L

En diez de los artículos seleccionados no se reportaba si los pacientes presentaban alguna comorbilidad,<sup>7,9,16-20, 22-24</sup> en dos estudios excluyeron a los pacientes que tenían alguna comorbilidad,<sup>8,21</sup> y en los seis restantes si reportaron las comorbilidades.<sup>10,11,12,13,14,15</sup> En el estudio de Goodman *et al.* (2021), únicamente se reportó eccema en un paciente,<sup>13</sup> en cuatro estudios se reportó hipertensión arterial sistémica con una prevalencia del 11.9% al 34.2%,<sup>10,11,14,15</sup> y en dos estudios se reportó diabetes mellitus tipo 2 con una prevalencia del 4.8% y 6% respectivamente,<sup>14,15</sup> estas fueron las dos comorbilidades más frecuentes. También se reportaron otras comorbilidades como dislipidemia con 21.4% y el tabaco (fumar) con 33.3%,<sup>14</sup> cardiopatía con 10.5%, distiroidismo con 10.5% e insuficiencia renal con 2.6%<sup>10</sup> y síncope con 14%.<sup>15</sup> Por otro lado, en un estudio reportaron las frecuencias de las comorbilidades, sin embargo, no se especifican cuáles eran.<sup>12</sup>

### DISCUSIÓN

En este trabajo para identificar los signos y síntomas del SDISA secundarias a COVID-L se dividieron en cinco categorías: cardiovascular, musculoesquelético, neurológico, respiratorio y gastrointestinal. También se identificó la frecuencia de las palpitaciones, síncope, astenia, cefalea y disnea, en el que el síncope fue el menos frecuente (21.2%), mientras que la astenia fue la más frecuente (53%). La variación en la frecuencia se puede deber a condiciones de vida de cada país, al género (siendo mayor en mujeres) y a la edad (siendo más frecuentes en población joven).

El estudio con la menor frecuencia de palpitaciones fue realizado en la India, en la que la mayoría de su población fueron hombres (58.7%).<sup>12</sup> El estudio anterior contrasta con estudios con la mayor frecuencia de síntomas realizado en EE. UU.<sup>22</sup> y Cuba,<sup>23</sup> en ambos estudios alrededor del 80% eran mujeres. La diferencia en la prevalencia de signos y síntomas podría deberse a las condiciones de vida y estilos de vida de la población, que determinan la constitución física, así como la vulnerabilidad o resistencia biológica de las personas, lo que facilita o evita la aparición de signos y síntomas secundarios al COVID-L.

En cuanto al síncope, solo cinco estudios reportaron este síntoma, donde las frecuencias más bajas fueron desde 2.1% hasta el 14.3%<sup>11,12,14</sup> y en los otros dos se observó una incidencia del 86% y 100% respectivamente,<sup>16,24</sup> siendo la frecuencia más baja en la India,<sup>11</sup> y el más frecuente en Cuba,<sup>24</sup> sugiriendo nuevamente que las condiciones y estilos de vida pueden ser determinantes.

La astenia fue el segundo síntoma más reportado en los estudios seleccionados, presentándose en trece de ellos, observando frecuencias más desde el 11.9% hasta el 100%, siendo nuevamente en el estudio de la India,<sup>11</sup> quienes encontraron la menor frecuencia (11.9%) y los dos estudios con la mayor frecuencia (100%) fueron realizados en EE. UU.<sup>17,13</sup> Además de tener las diferencias de nacionalidad, se suma la diferencia de edad, siendo menor en los estudios estadounidenses.

Por otro lado, para cefalea los estudios que reportaron las frecuencias bajas fueron desde 13.4% hasta 45.8%,<sup>7,21,19,24,17,12,22</sup> y para las más altas desde 56% hasta 79%,<sup>18,20,9,13,16</sup> en esta ocasión un estudio realizado en Italia reportó la frecuencia más baja.<sup>7</sup> Mientras que en Inglaterra se reporta la frecuencia más alta.<sup>16</sup> A pesar de que ambos países son europeos, podría ser la región en la que se ubican lo que podría explicar las diferencias, así como la edad, debido a que en el estudio inglés la población era más joven que en la italiana (35 ± 10 vs. 51 ± 13 años).

Por último, en la disnea las frecuencias más bajas fueron desde 17.4% hasta 47.4% [11,19,21,9,12,24,10] y las más altas desde 61.3% hasta 86%,<sup>7,18,17,20,16</sup> siendo una vez más el estudio de la India el que reportó frecuencia más baja,<sup>11</sup> mientras que el estudio de Inglaterra reporta la más alta.<sup>16</sup> Además de la variación en continente, en el estudio de Inglaterra la población es más joven y predominan las mujeres.

Entre las limitaciones más importantes de esta revisión sistemática es que no fue posible llevar a cabo un metaanálisis debido a la heterogeneidad metodológica y registro de los signos y síntomas, así como la falta del registro en PROSPERO. Asimismo, algunos estudios compararon pacientes con COVID-19 y pacientes sanos. Por tal motivo, es necesario llevar a cabo más estudios de segui-



miento, para precisar la incidencia de signos y síntomas compatibles con SDISA, considerando solo pacientes que tuvieron la enfermedad en el marco de las diferencias socioculturales y posibles factores epigenéticos.

En esta revisión sistemática se encontró una alta incidencia de signos y síntomas del SDISA, observando grandes diferencias relativas a factores socioculturales y posibles factores epigenéticos, la edad y el sexo, lo cual debe ser considerado para la promoción de estilos de vida saludables y como factores protectores o de riesgo para las enfermedades emergentes como la COVID-19 y el síndrome de COVID-L.

### CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que SDISA secundario a COVID-L pueden incluir signos y síntomas de los sistemas cardiovascular, musculoesquelético, neurológico, respiratorio y gastrointestinal. La astenia es el síntoma más frecuente y el síncope el menos frecuente. Se encuentra una mayor frecuencia de estos síntomas en mujeres y en población más joven.

### AGRADECIMIENTOS

A la Dirección General de Asuntos del Personal Académico, UNAM, Proyecto PAPIME PE210523 y a la Red Académica Asesora de Revisiones Sistemáticas (RAARS) de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, por la asesoría metodológica.

### REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. Coronavirus. [Internet] [Consultado el 15 de julio de 2023] Disponible en: [https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1)
2. Marques KC, Quaresma JAS, Falcão LFM. Cardiovascular autonomic dysfunction in "Long COVID": pathophysiology, heart rate variability, and inflammatory markers. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1256512. doi: 10.3389/fcvm.2023.1256512.

3. Mendoza M, Morón X, Parra M, Pineda M, Polo M, Ramos R, et al. Disautonomía cardiovascular en pacientes post COVID-19. *Boletín Médico de Postgrado* 2023; 39(1): 42-51. doi: 10.5281/zenodo.7465784

4. Instituto Nacional del Cáncer. Disautonomía. USA: NIH;2023. [Consultado el 15 de julio de 2023] Disponible en:

<https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/disautonomia>

5. Secretaria de Salud. Disautonomía: la falla del sistema nervioso central autónomo. México: Secretaria de Salud; 28 de diciembre de 2018 [Consultado el 15 de julio de 2023] Disponible en:

<https://www.gob.mx/salud/articulos/disautonomia-la-falla-del-sistema-nervioso-central-autonomo?idiom=es>

6. Scala I, Rizzo PA, Bellavia S, Brunetti V, Colò F, Broccolini A, et al. Autonomic Dysfunction during Acute SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *J Clin Med.* 2022;11(13):3883. doi: 10.3390/jcm11133883.

7. Buoite Stella A, Furlanis G, Frezza NA, Valentinotti R, Ajcevic M, Manganotti P. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study. *J Neurol.* 2022;269(2):587-596. doi: 10.1007/s00415-021-10735-y.

8. Varma-Doyle A, Villemarette-Pittman NR, Leloir P, England J. Demonstrating new-onset or worsened sudomotor function post-COVID-19 on comparative analysis of autonomic function pre-and post-SARS-CoV-2 infection. *eNeurologicalSci.* 2023;30:100445. doi: 10.1016/j.ensci.2023.100445.

9. Erdal Y, Atalar AC, Gunes T, Okluoglu T, Yavuz N, Emre U. Autonomic dysfunction in patients with COVID-19. *Acta Neurol Belg.* 2022;122(4):885-891. doi: 10.1007/s13760-022-01899-z.

10. Scala I, Bellavia S, Luigetti M, Brunetti V, Broccolini A, Gabrielli M, et al. Autonomic dysfunction in non-critically ill COVID-19 patients during the

acute phase of disease: an observational, cross-sectional study. *Neurol Sci.* 2022;43(8):4635-4643. doi: 10.1007/s10072-022-06136-2.

11. Shah B, Kunal S, Bansal A, Jain J, Poundrik S, Shetty MK, *et al.* Heart rate variability as a marker of cardiovascular dysautonomia in post-COVID-19 syndrome using artificial intelligence. *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2022;22(2):70-76. doi: 10.1016/j.ipej.2022.01.004.

12. Tsuchida T, Yoshimura N, Ishizuka K, Katayama K, Inoue Y, Hirose M, *et al.* Five cluster classifications of long COVID and their background factors: A cross-sectional study in Japan. *Clin Exp Med.* 2023;23(7):3663-3670. doi: 10.1007/s10238-023-01057-6.

13. Goodman BP, Khoury JA, Blair JE, Grill MF. COVID-19 Dysautonomia. *Front Neurol.* 2021;12:624968. doi: 10.3389/fneur.2021.624968.

14. Archontakis S, Venetsanos D, Milaras N, Beneki E, Dourvas P, Triantafyllou E, *et al.* Exercise Intolerance and Excessive Chronotropic Response Due to Possible Autonomic Dysfunction Post COVID-19 Infection. *Int J Clin Med.* 2023;14 (12): 540-551.

15. Milovanovic B, Djajic V, Bajic D, Djokovic A, Krajnovic T, Jovanovic S, Verhaz A, Kovacevic P, Ostojic M. Assessment of Autonomic Nervous System Dysfunction in the Early Phase of Infection With SARS-CoV-2 Virus. *Front Neurosci.* 2021;15:640835. doi: 10.3389/fnins.2021.640835.

16. Gall NP, James S, Kavi L. Observational case series of postural tachycardia syndrome (PoTS) in post-COVID-19 patients. *Br J Cardiol.* 2022;29(1):3. doi: 10.5837/bjc.2022.003.

17. Chung TH, Azar A. Autonomic Nerve Involvement in Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Syndrome (PASC). *J Clin Med.* 2022;12(1):73. doi: 10.3390/jcm12010073.

18. Zanin A, Amah G, Chakroun S, Testard P, Faucher A, Le TYV, *et al.* Parasympathetic autonomic dysfunction is more often evidenced than sym-

pathetic autonomic dysfunction in fluctuating and polymorphic symptoms of "long-COVID" patients. *Sci Rep.* 2023;13(1):8251. doi: 10.1038/s41598-023-35086-8.

19. Shouman K, Vanichkachorn G, Cheshire WP, Suarez MD, Shelly S, Lamotte GJ, *et al.* Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res.* 2021;31(3):385-394. doi: 10.1007/s10286-021-00803-8.

20. Hira R, Baker JR, Siddiqui T, Ranada SI, Soroush A, Karalasingham K, *et al.*; Canadian Long COVID Autonomic Network (CanLoCAN). Objective Hemodynamic Cardiovascular Autonomic Abnormalities in Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Can J Cardiol.* 2023;39(6):767-775. doi: 10.1016/j.cjca.2022.12.002.

21. Taş S, Taş Ü. Effects of COVID-19 on the Autonomic Cardiovascular System: Heart Rate Variability and Turbulence in Recovered Patients. *Tex Heart Inst J.* 2023;50(4):e227952. doi: 10.14503/THIJ-22-7952.

22. Jamal SM, Landers DB, Hollenberg SM, Turi ZG, Glotzer TV, Tancredi J, Parrillo JE. Prospective Evaluation of Autonomic Dysfunction in Post-Acute Sequela of COVID-19. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(23):2325-2330. doi: 10.1016/j.jacc.2022.03.357.

23. Eldokla AM, Mohamed-Hussein AA, Fouad AM, Abdelnaser MG, Ali ST, Makhlof NA, Sayed IG, Makhlof HA, Shah J, Aiash H. Prevalence and patterns of symptoms of dysautonomia in patients with long-COVID syndrome: A cross-sectional study. *Ann Clin Transl Neurol.* 2022;9(6):778-785. doi: 10.1002/acn3.51557.

24. Hernández-Perera, Abel, *et al.* Postural Orthostatic Tachycardia and autonomic disorders in post COVID-19 Syndrome. *Revista Biomédica.* 2023;34 (3): 280-286.

**Apéndice A: Lista de cotejo sobre el cumplimiento de los criterios de PRISMA 2009.**

| Sección/<br>tema                | # | Elemento de lista de comprobación   | Reportado<br>en la<br>página # |
|---------------------------------|---|---|--------------------------------|
| <b>TÍTULO</b>                   |   |   |                                |
| Título                          | 1 | Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos.  | 1                              |
| <b>RESUMEN</b>                  |   |   |                                |
| Resumen es-<br>tructurado       | 2 | Proporcione un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuentes de datos; criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones; estudiar métodos de evaluación y síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave; número de registro de revisión sistemática. | 2                              |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>             |   |   |                                |
| Fundamento                      | 3 | Describa la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce.   | 3                              |
| Objetivos                       | 4 | Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS).  | 4                              |
| <b>MÉTODOS</b>                  |   |   |                                |
| Protocolo y<br>registro         | 5 | Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder a él y dónde (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro.   | 12                             |
| Criterios de ad-<br>misibilidad | 6 | Especifique las características del estudio (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (por ejemplo, años considerados, idioma, estado de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad, dando la justificación.   | 5                              |
| Fuentes de<br>información       | 7 | Describa todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.  | 5                              |
| Búsqueda                        | 8 | Presente una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados, de modo que pueda repetirse.  | 5                              |

**Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009**

| Sección/<br>tema                         | #  | Elemento de lista de comprobación  | Reportado<br>en la<br>página # |
|--|----|--|--------------------------------|
| <b>TÍTULO</b>                            |    |  |                                |
| Selección de estudios                    | 9  | Indique el proceso para seleccionar los estudios (es decir, la selección, la elegibilidad, incluido en la revisión sistemática y, si corresponde, incluido en el metaanálisis).  | 5                              |
| Proceso de recopilación de datos         | 10 | Describir el método de extracción de datos de los informes (por ejemplo, formularios piloto, independientemente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar los datos de los investigadores.  | 6                              |
| Elementos de datos                       | 11 | Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.   | 6                              |
| Riesgo de sesgo en estudios individuales | 12 | Describa los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (incluida la especificación de si esto se hizo a nivel de estudio o de resultado), y cómo se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos. | 6                              |
| Medidas de síntesis                      | 13 | Indique las principales medidas de resumen (por ejemplo, cociente de riesgos, diferencia de medias).   | 6                              |
| Síntesis de resultados                   | 14 | Describa los métodos de manejo de datos y combinación de resultados de estudios, si se realizan, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I <sup>2</sup> ) para cada metaanálisis.   | 6                              |
| Riesgo de sesgo en todos los estudios    | 15 | Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación, informe selectivo dentro de los estudios).   | 6 y 7                          |
| Análisis adicionales                     | 16 | Describa los métodos de análisis adicionales (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión), si se han realizado, indicando cuáles fueron pre-especificados.   | No                             |
| <b>RESULTADOS</b>                        |    |  |                                |
| Selección de estudios                    | 17 | Proporcione números de estudios examinados, evaluados para la elegibilidad e incluidos en la revisión, con razones para las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo.  | 7                              |



**Apéndice A. Lista de verificación de cumplimiento metodológicos de PRISMA-2009**

| Sección/<br>tema                       | #  | Elemento de lista de comprobación  | Reportado<br>en la<br>página # |
|--|----|--|--------------------------------|
| <b>RESULTADOS</b>                      |    |  |                                |
| Características del estudio            | 18 | Para cada estudio, presente las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, período de seguimiento) y proporcione las citas.   | 8 y 9                          |
| Riesgo de sesgo dentro de los estudios | 19 | Presente datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del nivel de resultado (ver ítem 12).  | 7 y 8                          |
| Resultados de estudios individuales    | 20 | Para todos los resultados considerados (beneficios o daños), presente, para cada estudio: (a) resumen simple de los datos para cada grupo de intervención, (b) estimaciones de efectos e intervalos de confianza, idealmente con un forest plot. | 7 a 10                         |
| Síntesis de resultados                 | 21 | Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluyendo intervalos de confianza y medidas de consistencia.   | 10                             |
| Riesgo de sesgo en todos los estudios  | 22 | Presentar los resultados de cualquier evaluación del sesgo en todos los estudios (véase ítem 15).  | 7 y 8                          |
| Análisis adicional                     | 23 | Dar resultados de análisis adicionales, si se realizan (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, meta-regresión [ver ítem 16]).   | No                             |
| <b>DISCUSIÓN</b>                       |    |  |                                |
| Resumen de las pruebas                 | 24 | Resuma los principales hallazgos, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal; considere su relevancia para los grupos clave (por ejemplo, proveedores de atención médica, usuarios y responsables políticos).             | 10 a 12                        |
| Limitaciones                           | 25 | Discuta las limitaciones a nivel de estudio y resultado (por ejemplo, riesgo de sesgo) y a nivel de revisión (por ejemplo, recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de notificación).                                     | 12                             |
| Conclusiones                           | 26 | Proporcione una interpretación general de los resultados en el contexto de otras pruebas e implicaciones para futuras investigaciones.   | 12                             |
| <b>FINANCIAMIENTO</b>                  |    |  |                                |
| Financiamiento                         | 27 | Describa las fuentes de financiamiento para la revisión sistemática y otro tipo de apoyo (por ejemplo, el suministro de datos); papel de los financiadores para la revisión sistemática.   | 12                             |

**Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.**

| <b>Núm.</b> | <b>Referencia</b>   | <b>Motivo de exclusión</b>  |
|-------------|---|---|
| 1.          | Lehmann HC. Neuromuskuläre Manifestationen beim Long-COVID-Syndrom [Neuromuscular manifestations in long-COVID syndrome]. <i>Nervenarzt</i> . 2022;93(8):761-768. German. doi: 10.1007/s00115-022-01321-2.  | No cumple con criterios de elegibilidad.  |
| 2.          | Aitkens L, Downey G. A case of dysautonomia after COVID-19 infection in a patient with poorly controlled type I diabetes. <i>Clin Case Rep</i> . 2023 Jan 23;11(1):e6889. doi: 10.1002/ccr3.6889.   | No cumple con criterios de elegibilidad, presentación de un caso y no proporciona datos del grupo control |
| 3.          | Kedor C, Freitag H, Meyer-Arndt L, Wittke K, Hanitsch LG, Zoller T, <i>et al</i> . A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity. <i>Nat Commun</i> . 2022 Aug 30;13(1):5104. doi: 10.1038/s41467-022-32507-6. | Falta de información  |
| 4.          | Navis A. A Review of Neurological Symptoms in Long COVID and Clinical Management. <i>Semin Neurol</i> . 2023;43(2):286-296. doi: 10.1055/s-0043-1767781.  | No se puede acceder al texto completo   |
| 5.          | Shah R, Fata MJ, Jamal S. ACUTE COVID 19 INFECTION CAUSING AUTONOMIC DYSFUNCTION AND SINUS ARREST. <i>J Am Coll Cardiol</i> . 2022;79(9):2309. doi: 10.1016/S0735-1097(22)03300-9.  | Presentación de un caso   |
| 6.          | Pan Y, Yu Z, Yuan Y, Han J, Wang Z, Chen H, Wang S, Wang Z, Hu H, Zhou L, Lai Y, Zhou Z, Wang Y, Meng G, Yu L, Jiang H. Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated With Severity and Outcomes in Patients With COVID-19. <i>Front Physiol</i> . 2021;12:630038. doi: 10.3389/fphys.2021.630038.                                 | Eliminado por no tener el enfoque deseado   |
| 7.          | Kurtoğlu E, Afsin A, Aktaş İ, Aktürk E, Kutlusoy E, Çağaçar Ö. Altered cardiac autonomic function after recovery from COVID-19. <i>Ann Noninvasive Electrocardiol</i> . 2022 Jan;27(1):e12916. doi: 10.1111/anec.12916.   | Eliminado por no tener el enfoque deseado   |
| 8.          | Schnekenberg L, Sedghi A, Schoene D, Pallesen LP, Barlinn J, Woitek F, Linke A, Puetz V, Barlinn K, Mangner N, Siepmann T. Assessment and Therapeutic Modulation of Heart Rate Variability: Potential Implications in Patients with COVID-19. <i>J Cardiovasc Dev Dis</i> . 2023;10(7):297. doi: 10.3390/jcdd10070297.                    | No proporciona datos del grupo control  |
| 9.          | Inanc IH, Sabanoglu C. Autonomic dysfunction and metabolic disorders as the possible sequelae of COVID-19 infection. <i>Eur Rev Med Pharmacol Sci</i> . 2022;26(15):5587-5595. doi: 10.26355/eur-rev_202208_29431.  | Eliminado por no tener el enfoque deseado   |
| 10.         | Fedorowski A, Sutton R. Autonomic dysfunction and postural orthostatic tachycardia syndrome in post-acute COVID-19 syndrome. <i>Nat Rev Cardiol</i> . 2023;20(5):281-282. doi: 10.1038/s41569-023-00842-w.  | No proporciona datos del grupo control  |



**Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.**

| Núm. | Referencia  | Motivo de exclusión   |
|------|---|---|
| 11.  | Ghosh R, Roy D, Sengupta S, Benito-León J. Autonomic dysfunction heralding acute motor axonal neuropathy in COVID-19. <i>J Neurovirol.</i> 2020;26(6):964-966. doi: 10.1007/s13365-020-00908-2.   | Presentación de un caso y no proporciona datos del grupo control  |
| 12.  | Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, Lim PB. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. <i>Clin Med (Lond).</i> 2021;21(1):e63-e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896.                        | No cumple con criterios de elegibilidad y presentación de un caso |
| 13.  | Silva RBD, Neves VR, Barros MC, Gambassi BB, Schwingel PA, Sobral Filho DC. Autonomic dysfunction in COVID-19 patients receiving mechanical ventilation: A cross-sectional study. <i>Sao Paulo Med J.</i> 2023;141(6):e2022513. doi: 10.1590/1516-3180.2022.0513.R1.09022023. | Eliminado por no tener el enfoque deseado                         |
| 14.  | Khalpey ZI, Khalpey AH, Modi B, Deckwa J. Autonomic Dysfunction in COVID-19: Early Detection and Prediction Using Heart Rate Variability. <i>J Am Coll Surg.</i> 2021;233(5):e20-1. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2021.08.057.   | Eliminado por falta de información                                |
| 15.  | Papadopoulou M, Bakola E, Papapostolou A, Stefanou MI, Gaga M, Zouvelou V, Michopoulos I, Tsigoulis G. Autonomic dysfunction in long-COVID syndrome: a neurophysiological and neurosonology study. <i>J Neurol.</i> 2022;269(9):4611-4612. doi: 10.1007/s00415-022-11172-1.   | Eliminado por ser carta al editor con falta de información.       |
| 16.  | Becker RC. Autonomic dysfunction in SARS-COV-2 infection acute and long-term implications COVID-19 editor's page series. <i>J Thromb Thrombolysis.</i> 2021;52(3):692-707. doi: 10.1007/s11239-021-02549-6.   | No proporciona datos del grupo control                            |
| 17.  | Krome S. Autonome Dysfunktion mögliche Ursache für Post-COVID-19-Symptome. <i>Aktuelle Kardiologie.</i> 2022; 11(06): 516 Available from: <a href="https://doi.org/10.1055/a-1914-4718">https://doi.org/10.1055/a-1914-4718</a>   | Eliminado por no tener el enfoque deseado                         |
| 18.  | Desai AD, Boursiquot BC, Moore CJ, Gopinathannair R, Waase MP, Rubin GA, Wan EY. Autonomic dysfunction post-acute COVID-19 infection. <i>HeartRhythm Case Rep.</i> 2022;8(3):143-146. doi: 10.1016/j.hrcr.2021.11.019.  | Presentación de un caso   |
| 19.  | Hilz MJ. Cardiovascular autonomic dysfunction: A cause of acute COVID-19 complications and persistent post-COVID-19 complaints? <i>Eur J Neurol.</i> 2023 May;30(5):1170-1171. doi: 10.1111/ene.15719. Epub 2023 Feb 12. PMID: 36708076.                                      | No proporciona datos del grupo control                            |
| 20.  | Larsen NW, Stiles LE, Shaik R, Schneider L, Muppidi S, Tsui CT, Geng LN, Bonilla H, Miglis MG. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: A global survey of 2,314 adults. <i>Front Neurol.</i> 2022 Oct 19;13:1012668. doi: 10.3389/fneur.2022.1012668.     | Eliminado por no tener el enfoque deseado                         |



**Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.**

| <b>Núm.</b> | <b>Referencia</b>  | <b>Motivo de exclusión</b>   |
|-------------|--|--|
| 21.         | Abrams RMC, Simpson DM, Navis A, Jette N, Zhou L, Shin SC. Comment on small fiber neuropathy associated with SARS-CoV-2 infection: Author response. <i>Muscle Nerve</i> . 2022 Jun;65(6):E32-E33. doi: 10.1002/mus.27555.  | No proporciona datos del grupo control   |
| 22.         | Lo YL. COVID-19, fatigue, and dysautonomia. <i>J Med Virol</i> . 2021 Mar;93(3):1213. doi: 10.1002/jmv.26552.  | No proporciona datos del grupo control   |
| 23.         | Suresh K, Alam MDU, Satkovich E. COVID-19-Associated Dysautonomia. <i>Cureus</i> . 2021 Aug 13;13(8):e17156. doi: 10.7759/cureus.17156.  | Presentación de un caso  |
| 24.         | Minhas R, Bharadwaj AS. COVID-19-Induced Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome and Dysautonomia. <i>Cureus</i> . 2023 Jun 10;15(6):e40235. doi: 10.7759/cureus.40235.  | Presentación de un caso  |
| 25.         | Ryabkova, Varvara A. y Leonid P. Churilov. "Evolución de la enfermedad y patogénesis de la condición post-COVID-19". <i>Autoinmunidad, COVID-19, Síndrome Post-COVID19 y Vacunación COVID-19</i> . Prensa académica, 2023. 759-769.  | No cumple con criterios de elegibilidad y no proporciona datos del grupo control |
| 26.         | Hovaguimian A. Dysautonomia: Diagnosis and Management. <i>Neurol Clin</i> . 2023 Feb;41(1):193-213. doi: 10.1016/j.ncl.2022.08.002.  | No cumple con criterios de elegibilidad y no proporciona datos del grupo control |
| 27.         | Noureldin, A. M., M. Bassem, and Z. Abdelsalam. "Evaluation of cardiovascular autonomic dysfunction in symptomatic post COVID-19 patients." <i>European Heart Journal</i> 43.Supplement_2 (2022): ehac544-403.   | Eliminado por falta de información   |
| 28.         | Karakayalı M, Artac I, Ilis D, Omar T, Rencuzogullari I, Karabag Y, Altunova M, Arslan A, Guzel E. Evaluation of Outpatients in the Post-COVID-19 Period in Terms of Autonomic Dysfunction and Silent Ischemia. <i>Cureus</i> . 2023 Jun 11;15(6):e40256. doi: 10.7759/cureus.40256.   | Eliminado por no tener el enfoque deseado  |
| 29.         | Townsend L, Moloney D, Finucane C, McCarthy K, Bergin C, Bannan C, Kenny RA. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. <i>PLoS One</i> . 2021 Feb 25;16(2):e0247280. doi: 10.1371/journal.pone.0247280.   | Eliminado por no tener el enfoque deseado  |
| 30.         | Kuck KH, Schlüter M, Vogler J, Heeger CH, Tilz RR. Has COVID-19 changed the spectrum of arrhythmias and the incidence of sudden cardiac death? <i>Herz</i> . 2023 Jun;48(3):212-217. doi: 10.1007/s00059-023-05186-2.  | No cumple con criterios de elegibilidad  |
| 31.         | Severo Sánchez A, Rey JR, Iniesta ÁM, <i>et al.</i> Heart rate at presentation of COVID-19: Can SARS-CoV-2 be a cause of dysautonomia? <i>Revista Portuguesa de Cardiologia : Orgao Oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese Journal of Cardiology : an Official Journal of the Portuguese Society of Cardiology</i> . 2022 Apr;41(4):355-357. DOI: 10.1016/j.repc.2021.07.010. | Eliminado por ser una carta al editor con falta de información                   |



**Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.**

| Núm. | Referencia   | Motivo de exclusión                       |
|------|--|---|
| 32.  | Maloberti A, Ughi N, Bernasconi DP, Rebora P, Cartella I, Grasso E, Lenoci D, Del Gaudio F, Algeri M, Scarpellini S, Perna E, Verde A, Santolamazza C, Vicari F, Frigerio M, Alberti A, Valsecchi MG, Rossetti C, Epis OM, Giannattasio C, On The Behalf Of The Niguarda Covid-Working Group. Heart Rate in Patients with SARS-CoV-2 Infection: Prevalence of High Values at Discharge and Relationship with Disease Severity. <i>J Clin Med.</i> 2021 Nov 28;10(23):5590. doi: 10.3390/jcm10235590. | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 33.  | Asarcikli LD, Hayiroglu Mİ, Osken A, Keskin K, Kolak Z, Aksu T. Heart rate variability and cardiac autonomic functions in post-COVID period. <i>J Interv Card Electrophysiol.</i> 2022 Apr;63(3):715-721. doi: 10.1007/s10840-022-01138-8.   | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 34.  | Seeley MC, Gallagher C, Ong E, Langdon A, Chieng J, Bailey D, Page A, Lim HS, Lau DH. High Incidence of Autonomic Dysfunction and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome in Patients with Long COVID: Implications for Management and Health Care Planning. <i>Am J Med.</i> 2023 Jun 29:S0002-9343(23)00402-3. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.06.010.  | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 35.  | Hassani M, Fathi Jouzdani A, Motarjem S, Ranjbar A, Khansari N. How COVID-19 can cause autonomic dysfunctions and postural orthostatic syndrome? A Review of mechanisms and evidence. <i>Neurol Clin Neurosci.</i> 2021 Nov;9(6):434-442. doi: 10.1111/ncn3.12548.   | No proporciona datos del grupo control    |
| 36.  | da Silva ALG, Vieira LDP, Dias LS, Prestes CV, Back GD, Goulart CDL, Arena R, Borghi-Silva A, Trimer R. Impact of long COVID on the heart rate variability at rest and during deep breathing maneuver. <i>Sci Rep.</i> 2023 Dec 20;13(1):22695. doi: 10.1038/s41598-023-50276-0.   | Eliminado por no tener el enfoque deseado |
| 37.  | Bellavia S, Scala I, Luigetti M, Brunetti V, Gabrielli M, Zileri Dal Verme L, Servidei S, Calabresi P, Frisullo G, Della Marca G. Instrumental Evaluation of COVID-19 Related Dysautonomia in Non-Critically-Ill Patients: An Observational, Cross-Sectional Study. <i>J Clin Med.</i> 2021 Dec 14;10(24):5861. doi: 10.3390/jcm10245861.  | Eliminado por no tener el enfoque deseado |

**Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.**

| <b>Núm.</b> | <b>Referencia</b>   | <b>Motivo de exclusión</b>                                       |
|-------------|---|--|
| 38.         | Hachul D, Almeida T, Scanavacca M. Post-COVID Dysautonomias: The Importance of Early Recognition and Implementation of Recovery Programs. <i>Arq Bras Cardiol.</i> 2023 Mar;120(3):e20230110. English, Portuguese. doi: 10.36660/abc.20230110.  | No proporciona datos del grupo control                           |
| 39.         | Kalia R, Kalia R, Musih J, Cubelo M, Popat J. Post-COVID-19 Syndrome: A Novel Diagnosis. <i>Cureus.</i> 2022 Aug 22;14(8):e28266. doi: 10.7759/cureus.28266.  | No cumple con criterios de elegibilidad                          |
| 40.         | Del Rio R, Marcus NJ, Inestrosa NC. Potential Role of Autonomic Dysfunction in Covid-19 Morbidity and Mortality. <i>Front Physiol.</i> 2020 Oct 16;11:561749. doi: 10.3389/fphys.2020.561749.   | No cumple con criterios de elegibilidad                          |
| 41.         | Jason LA, Dorri JA. Predictors of impaired functioning among long COVID patients. <i>Work.</i> 2023;74(4):1215-1224. doi: 10.3233/WOR-220428.   | Eliminado por falta de información.                              |
| 42.         | Bosco J, Titano R. Severe Post-COVID-19 dysautonomia: a case report. <i>BMC Infect Dis.</i> 2022 Mar 3;22(1):214. doi: 10.1186/s12879-022-07181-0.  | Presentación de un caso  |
| 43.         | López-Galán E, Montoya-Pedron A, Sánchez-Hechavarría ME, Muñoz-Bustos ME, Muñoz-Bustos GA. The Relationship between Paresthesia and the Presence of Cardiac Dysautonomia in Patients with Post-COVID-19 Syndrome: A Preliminary Observational Study. <i>Brain Sci.</i> 2023 Jul 20;13(7):1095. doi: 10.3390/brainsci13071095. | Eliminado por no tener el enfoque deseado                        |
| 44.         | Papadopoulou, Marianna y col. "Disfunción autónoma entrelazada con post-COVID, pero ausente en pacientes que no son post-COVID: un estudio neurofisiológico y neuropsicológico". <i>Avances terapéuticos en trastornos neurológicos</i> 16 (2023): 17562864231180711.   | Eliminado por no tener el enfoque deseado                        |
| 45.         | Seeley, M., et al. "Autonomic Dysfunction is Prevalent in Post-Acute Sequelae of COVID-19 [PASC]." <i>Heart, Lung and Circulation</i> 32 (2023): S327.  | Eliminado por no tener el enfoque deseado y falta de información |
| 46.         | Khairkar, Nita Wasnik y otros. "Disfunción autonómica cardiovascular en pacientes post-Covid evaluados mediante la prueba de agarre sostenido". (2023).   | Eliminado por no tener el enfoque deseado y falta de información |



**Apéndice B. Artículos excluidos, debido a que no cumplieron los criterios de inclusión.**

| Núm. | Referencia   | Motivo de exclusión  |
|------|--|--|
| 47.  | Tanking, C., et al. "Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic dysfunction following COVID-19 infection: incidence, characteristic and associating factors." <i>European Heart Journal</i> 44.Supplement_2 (2023): ehad655-2768.  | Eliminado por no tener el enfoque deseado y falta de información |
| 48.  | Mascarenhas, Lorena, <i>et al.</i> "Pruebas autónomas cuantitativas 'tempranas' y 'tardías' después de la recuperación de la enfermedad aguda de COVID-19". <i>Circulación</i> 148. Suppl_1 (2023): A12824-A12824.   | Eliminado por falta de información.                              |
| 49.  | Barizien N, Le Guen M, Russel S, Touche P, Huang F, Vallée A. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. <i>Sci Rep.</i> 2021 Jul 7;11(1):14042. doi: 10.1038/s41598-021-93546-5.  | Eliminado por no tener el enfoque deseado                        |
| 50.  | Menezes Junior ADS, Schröder AA, Botelho SM, Resende AL. Cardiac Autonomic Function in Long COVID-19 Using Heart Rate Variability: An Observational Cross-Sectional Study. <i>J Clin Med.</i> 2022 Dec 22;12(1):100. doi: 10.3390/jcm12010100.   | Eliminado por no tener el enfoque deseado                        |
| 51.  | Blitshteyn S, Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. <i>Immunol Res.</i> 2021 Apr;69(2):205-211. doi: 10.1007/s12026-021-09185-5. Epub 2021 Mar 30. Erratum in: <i>Immunol Res.</i> 2021 Apr;69(2):212. doi: 10.1007/s12026-021-09191-7. | Eliminado por no tener el enfoque deseado                        |